

*Emil Câmpeanu
Mircea Serban
Marius Abrudan*

NEUROLOGIE CLINICĂ

VOLUMUL III

EMIL CÂMPEANU
MIRCEA ȘERBAN MARIUS ABRUDAN

NEUROLOGIE CLINICĂ

III



CUPRINS

Tumorile cerebrale (E. Câmpeanu)	9
<i>Histopatologie</i>	9
<i>Sindromul de hipertensiune intracraniană</i>	11
<i>Sindroame de localizare</i>	14
Tumorile frontale	14
Tumorile parietale	17
Tumorile temporale	19
Tumorile occipitale	20
Tumorile ventriculilor laterali	22
Tumorile ventriculului III	23
Tumorile emisferice profunde	25
Tumorile de fosă cerebrală posterioară	25
Tumorile de unghi ponto-cerebelos	26
Tumorile selare și paraselare	27
Adenoamele hipofizare	27
Craniofaringioma	27
Meningioamele	28
<i>Examen paraclinice</i>	28
<i>Diagnostic diferențial</i>	32
<i>Tratament</i>	33
Compresiunile medulare (E. Câmpeanu)	37
<i>Generalități</i>	37
<i>Simptomatologie generală</i>	38
<i>Particularități regionale</i>	39
Compresiunea cervicală superioară	39
Compresiunea cervicală inferioară	40
Compresiunea dorsală	40
Compresiunea lombară	41
Compresiunea sacrată	41
Compresiunea cozii de cal	41
<i>Detalii clinico-etiologice</i>	42
<i>Diagnostic diferențial</i>	43
<i>Investigații paraclinice</i>	44
<i>Diagnostic pozitiv</i>	46
<i>Tratament</i>	46
Encefalitele și encefalomielitele (M. Șerban)	48
<i>Definiție și terminologie</i>	48
<i>Encefalitele și encefalomielitele virotice</i>	49

Descripția generală: cadru sindromologic comun	49
Etiologia, epidemiologia și patogenезa	49-50
Anatomia patologică	50
Simptomatologia clinică	52
Sindromul meningitic	52
Sindromul encefalitic	53
Sindromul mielitic	54
Sindromul encefalomielitic	55
Modificări paraclinice	55
Evoluție, prognostic, diagnostic pozitiv și diferențial, tratament	56-57
Descripția specială: Schema de clasificare. Principalele tipuri anatomo-clinice și etiologice	61
Encefalita letargică (encefalita epidemică sau boala Von Economo)	62
Encefalopatia spongiformă subacută (pseudoscleroza spastică sau boala Creutzfeldt-Jakob)	65
Scleroza în plăci (scleroza multiplă sau scleroza multiloculară)	68
Alte leucoencefalite (encefalite demielinizante) și leucoencefalomielite (encefalomielite demielinizante sau leuconevraxite) primitive: encefalomielita diseminată acută, neuromielita optică (boala Devic), encefalita periaxială difuză (boala Schilder), leucoencefalita periaxială concentrică (boala Baló)	79-82
Leucoencefalopatia multifocală progresivă	83
Panencefalita europeană sezonieră (de primăvară-vară)	85
Panencefalita sclerozantă subacută (Van Bogaert)	88
Leucoencefalitele (encefalitele demielinizante) și leucoencefalomielitele (encefalomielitele demielinizante sau leuconevraxitele) vaccinale și posteruptive	92
Encefalitele și encefalomielitele nevirotice (determinate de alte microorganisme)	95
Schema de clasificare	95
Coreea acută (coreea reumatismală sau coreea Sydenham)	96
Neurosifilisul (neuroluetul)	102
Definiție, etiologie, epidemiologie, patogenезă, anatomie patologică	102-103
Sistematizare anatomo-clinică generală	104
Neurosifilisul primo-secundar: meningita primo-secundară	104
Neurosifilisul terțiar predominant meningo-vascular (cu localizare cerebrală și medulară)	105
Neurosifilisul terțiar predominant parenchimos (cu localizare cerebrală), paralizia generală	107
Neurosifilisul terțiar predominant parenchimos (cu localizare medulară): tabesul dorsal	107
Modificări paraclinice	109
Evoluție, prognostic, diagnostic și tratament	110-111
Epilepsiile (M. Abrudan)	114
Bolile degenerative și credodegenerative ale sistemului nervos (M. Abrudan)	135
Nervii periferici	135
Amiotrofia neurală Charcot-Marie-Tooth	135
Neuropatia interstițială hipertrofică (Déjérine-Sottas)	136
Neuropatia senzitivă ereditară (Acropatia ulcero-mutilantă)	138

Artrogripoza congenitală multiplă	138
<i>Măduva spinării</i>	139
Amiotrofiile spinale progresive	139
Amiotrofia spinală infantilă (Werdnig-Hoffmann)	139
Amiotrofia spinală pseudomiopatică (Wohlfart-Kugelberg-Welander)	140
Amiotrofia spinală scapulo-peronieră	141
Scleroza laterală amiotrofică (Charcot)	141
Scleroza laterală amiotrofică ereditară	145
Complexul parkinsonism-demență-SLA	145
Poliomielita anterioară cronică	146
Paraplegia spastică familială (Strumpell-Lorrain)	147
<i>Cerebelul</i>	148
Eredoataxiile	148
Eredoataxia spino-cerebeloasă (Friedreich)	148
Eredoataxia cerebeloasă spastică (Pierre Marie)	151
Eredoataxia amiotrofică (Roussy-Levy)	151
Atrofiile cerebeloase	152
Atrofia olivo-cerebeloasă și olivo-ponto-cerebeloasă	152
Degenerescenta cerebeloasă parenchimatooasă	153
Forme particulare de ataxie cerebeloasă	153
Ataxia teleangiectazică	153
Sindromul Marinescu-Drăgănescu-Sjögren	154
Sindromul Bassen-Kornzweig	154
<i>Trunchiul cerebral și nervii cranieni</i>	155
Mielinoliza pontină centrală	155
Diplegia facială congenitală (Sindromul Moebius)	155
Oftalmoplegia nucleară progresivă	156
Boala lui Leigh	156
Atrofia optică ereditară (Leber)	157
Sindromul Laurence-Moon-Biedl	158
<i>Nucleii cenușii de la bază</i>	158
Boala lui Parkinson	158
Coreea cronică	177
Forme rare de degenerescentă cu atingere majoră nigrostriată	183
Atrofia palidă progresivă (Hunt)	183
Degenerescenta strio-nigrică	183
Sindromul Shy-Drager	183
Degenerescenta pigmentară a globului palid (Hallervorden-Spatz)	184
Paralizia supranucleară progresivă (Steele-Richardson-Olszewski)	184
Spasmul de torsiune	185
Torticolisul spasmodic	186
Hemibalismul	187
<i>Alte boli erododegenerative</i>	188
Demențele presenile (Pick, Alzheimer)	188
Epilepsia mioclonică	189
Degenerescenta cerebrală infantilă (Alper)	191
<i>Siringomielia</i> (E. Câmpeanu)	195
<i>Manifestări neurologice în unele boli metabolice</i> (M. Abrudan)	199

Degenerescenta hepato-lenticulară	199
Paraliziile periodice familiale	206
Bolile musculare (M. Abrudan)	209
Distrofiile musculare progresive	209
Miotoniile	215
Miastenia	220
Polimiozitele primitive	224
Migrena (M. Șerban)	231
Definiție, prevalență, etiologie și patogeneză	231—233
Sistematizare clinică	234
Migrena clasică, migrena comună, migrena periodică (Horton), migrena compli-	
cată („asociată” sau „acompaniată”), migrena oftalmoplegică, migrena	
hemiplegică, migrena facioplegică, migrena cu mișcări involuntare, migrena	
cerebeloasă, migrena disfrenică	234—239
Precursorii și echivalentele de tip migrenos	240
Date de laborator și aspecte electroencefalografice	240
Evoluție, prognostic, diagnostic pozitiv și diferențial	241—242
Tratament	243
Comele (E. Câmpeanu)	254
Definiție	254
Date fiziologice	254
Clasificare	254
Patologie	256
Afazia (E. Câmpeanu)	257
Apraxia (E. Câmpeanu)	269
.	276

TUMORILE CEREBRALE

Incidența tumorilor cerebrale este de 3—5% din totalul bolilor sistemului nervos. Prezentarea noastră de mai jos cuprinde procesele neoformative care derivă din țesutul cerebral și învelișurile sale. Nu vor fi tratate aici procesele expansive intracraniene de origine infecțioasă, vasculară sau parazitară.

HISTOPATOLOGIE

Trecem mai jos în revistă principalele tumori cerebrale, cuprinse în „*Clasificarea histologică a tumorilor de sistem nervos central*” publicată de Organizația Mondială a Sănătății în anul 1978.

Glioblastomul, derivat din țesutul neuroepitelial, se dezvoltă în substanța albă a emisferelor cerebrale, fiind întâlnit, după frecvență, în lobi temporali, frontali, parietali și occipitali. Glioblastomul se dezvoltă și la nivelul nucleilor cenușii centrali, fiind rar în trunchiul cerebral și emisferele cerebeloase. Glioblastomul este o tumoare cu un pronunțat caracter infiltrativ, adesea însă este delimitat, dar fără capsulă. Tumoarea insuficient diferențiată evoluează malign printr-o dezvoltare locală rapidă. Aspectul *macroscopic* este polimorf, dominat marginal de un țesut moale și granulos de culoare roz-gri, în centrul tumorii fiind întâlnite frecvent zone de necroză, degenerescență chistică și hemoragie. *Microscopic*, glioblastomul se caracterizează prin prezența celulelor tumorale poligonale (gigante) fuziforme (spongioblaste), unipolare (astroblaste) și a astrocitelor protoplasmatiche și fibrilare, toate acestea în proporții foarte variate. Pe lângă elementele descrise, în glioblastom se întâlnesc proliferări endotelio-capilare și reacții conjunctivale.

Astrocitoamele, dezvoltate tot din țesutul neuroepitelial, sînt localizate frecvent în emisferele cerebrale, cerebel și mai rar în trunchiul cerebral. Astrocitoamele sînt uneori net delimitate, alteleori cu caracter difuz infiltrativ, exereza lor fiind deseori imposibilă. *Macroscopic* sînt de culoare cenușie, fiind formate dintr-un țesut de consistența cauciucului, alteleori însă este vorba de o cavitate chistică cu un lichid clar în care se află o tumoare murală. *Microscopic*, astrocitoamele sînt formate din astrocite tumorale a căror talie și formă permite clasificarea lor în astrocite fibrilare, protoplasmatiche și gemistocitice. Astrocitoamele mai

conțin chiste, calcificări și manșoane perivascularare de celule limfoide. Absența proliferării endoteliocapilare a zonelor de necroză și hemoragiilor, precum și absența monstruoșităților nucleocitoplasmatiche, determină caracterul benign al astrocitoamelor.

Alte tumori care derivă din țesutul neuroepitelial: *oligodendrogliomele, ependimomele, papilomele, pinealomele, meduloblastomele* etc.

Meningiomele (15%) sînt tumori benigne, cu punct de plecare din celulele arahnoidiene. Ele se dezvoltă la nivelul convexității (Fig. 1), bazei, fosei posterioare și a găurii occipitale sau în orice parte unde se află celule arahnoidiene. *Macroscopic*, meningiomele se caracterizează



Fig. 1 Meningiom de convexitate

prin forma lor în general sferică, fiind bine delimitate și atașate de dura mater sau, cele intraventriculare, de plexurile coroide. Sînt tumori frecvent unice, cu evoluție lentă, care comprimă formațiunile vecine (Fig. 2). *Microscopic*, meningiomele îmbracă, fie un aspect endoteliomatos cu celule epiteliale dispuse în vârtejuri („whorls“ sau „tourbillons cellulaires“), fie un aspect fibromatos cu celule alungite, dispuse în fascicule ondulate, între celule existînd o rețea de fibre de collagen și de reticulină.

Neurinoamele (8%) sînt tumori benigne cu evoluție lentă, care se formează din celulele tecii lui Schwann. Mai frecvent, este citat neurinomul acustic, care se dezvoltă în unghiul ponto-cerebelos, și mai rar se menționează neurinoame ale nervilor trigemen, glosofaringian și vag. *Macroscopic*, sînt tumori unice, bine delimitate, incapsulate, care comprimă formațiunile din jur. Sînt de consistență ușor elastică, fiind discret translucide. Uneori pe secțiune se constată prezența hemoragiilor și chistelor. *Microscopic*, se descrie la suprafață o capsulă conjunctivă,

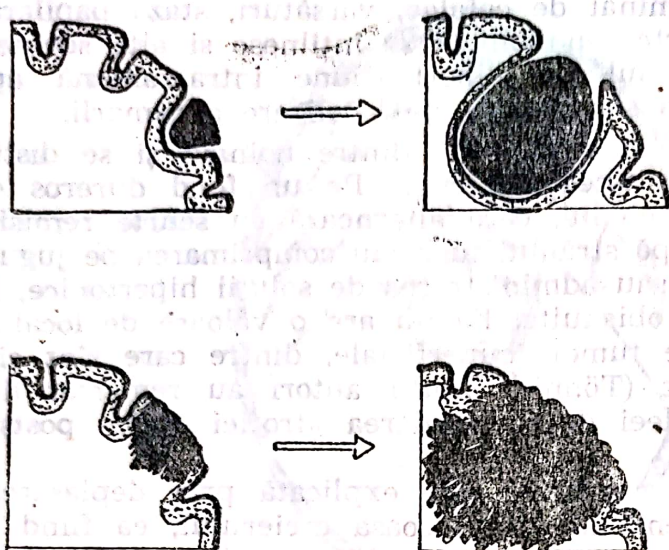


Fig. 2 Schema consecințelor parenchimatoase ale tumorilor cerebrale (După R. Escourolle și J. Poirier)

Sus: Compresiunea și refularea parenchimului nervos printr-o tumoare extra-parenchimatoasă.

Jos: Distrugerea și invadarea parenchimului nervos printr-o tumoare infiltrativă.

conținutul tumoral avînd fie un aspect fibrilar dens, fie un aspect reticular.

Adenoamele hipofizare (7%) sînt tumori care se dezvoltă din celulele eozinofile, bazofile și cromofobe ale adenohipofizei. R. Escourolle și J. Poirier le împart în două categorii:

Adenoamele hipofizare fără semnificație funcțională recunoscută, caracterizate printr-o simptomatologie deconectantă hipotalamo-hipofizară.

Adenoamele hipofizare hormogene: somatotrope, tireotrope, corticotrope, melanotrope, gonadotrope și prolactinice.

Metastazele cerebrale (10%) pleacă frecvent din neoplasmele bronhopulmonare și mamare. Mai rar metastazele cerebrale sînt de origine renală, digestivă sau din alte organe. Al. Șofletea, referindu-se la originea metastazelor cerebrale, apreciază că ele provin, în 75% a cazurilor, din plămîni și mamelă și numai în 25% tumoarea primară poate fi cutanată, renală, digestivă, genitală, osoasă etc. *Macroscopic*, sînt tumori cerebrale multiple, de aspect nodular, bine circumscrise, enucleabile, dure sau moi, cu hemoragii intratumorale, zone de necroză și degenerescență chistică. *Microscopic*, metastazele cerebrale sînt apropiate histologic procesului neoformativ primar.

Tumori cerebrale de origini variate. În sistemul nervos sînt descrise de asemenea și alte tumori (10%) cuprinse în clasificarea OMS, din care cităm: sarcoamele, melanomul, limfoamele, hemangioblastomul, teratomul, craniofaringiomul, chistul coloid de ventricul III etc.

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE INTRACRANIANĂ

Este determinat de multiple cauze, dintre care cele mai importante sînt atribuite volumului tumorii, tulburărilor lichidiene și fenomenelor vasculare arterio-venoase.

Tabloul clinic este dominat de cefalee, vărsături, stază papilară și tulburări psihice. La o parte din bolnavi se întâlnesc și alte semne de suferință cerebrală. Sindromul de hipertensiune intracraniană apare uneori înainte, alteori după simptomele de localizare a tumorii.

Cefaleea este prezentă la circa 90% dintre bolnavi și se distinge prin continuitatea și intensitatea durerilor. Pe un fond dureros continuu, apar uneori crize violente, care alternează cu scurte remisii. Cefaleea se exacerbează după strănut, tuse sau comprimarea pe jugulare și diminuează după vărsături sau administrarea de soluții hipertionice, însă nu cedează la antialgicele obișnuite. Ea nu are o valoare de localizare decât excepțional, în unele tumori superficiale, dintre care sînt citate meningioamele parasagitale (Tönnis). Mulți autori au remarcat diminuarea sau dispariția cefaleei după instalarea atrofiei optice poststază și a pierderii vederii.

Cefaleea din tumorile cerebrale este explicată prin deplasarea și tracțiunea structurilor sensibile, vase, coasa creierului, ea fiind prezentă și la bolnavii la care sindromul de hipertensiune intracraniană se dezvoltă relativ tîrziu, așa cum se observă, de exemplu, în tumorile de unghi ponto-cerebelos.

Vărsăturile se întâlnesc cu o frecvență de aproximativ 70%. Ele au un caracter spontan, sînt explozive, în general fără grețuri și eforturi, nefiind legate de alimentație. Alteori însă sînt precedate de grețuri sau provocate de mișcările capului. Ele apar precoce în tumorile de fosă posterioară, fiind mai frecvente la copii.

Vărsăturile sînt explicate, în cadrul sindromului de hipertensiune intracraniană, prin excitația substanței reticulate din trunchiul cerebral și a nucleului nervului vag.

Staza papilară, prezentă la aproximativ 40—50% din cazuri, se caracterizează prin ștergerea conturului și proeminarea papilei (2—6 dioptrii), îngustarea arterelor, dilatarea venelor și uneori hemoragii „în flăcări”. Ea este mai des întâlnită în gliome decât în meningioame, fiind excepțională în tumorile hipofizare. Staza papilară se dezvoltă în tumorile emisferice profunde și în tumorile cerebelului în timp ce în tumorile de unghi ponto-cerebelos și de trunchi cerebral ea apare tardiv, după simptomele de focar. Frecventă în tumorile cerebrale ale copiilor, este rar întâlnită la bătrîni.

Tensiunea arterei centrale a retinei (TAR) crește înaintea apariției stazei papilare, ajungînd la 60—80 gr, media normală fiind de 35 gr. Inițial, tulburările de vedere se rezumă la modificări ale cîmpului vizual cu lărgirea petei oarbe a lui Mariotte și obnubilarea pasageră a vederii. Mai tîrziu, după apariția stazei, se instalează treptat o diminuare a acuității vizuale, care evoluează pînă la pierderea totală a vederii. Este vorba de apariția atrofiei optice poststază, caracterizată printr-o papilă decolorată cu margini estompate.

Staza papilară este consecința hipertensiunii intracraniene, urmată de compresiunea venei centrale a retinei și perturbarea circulației limfatice a nervului optic.

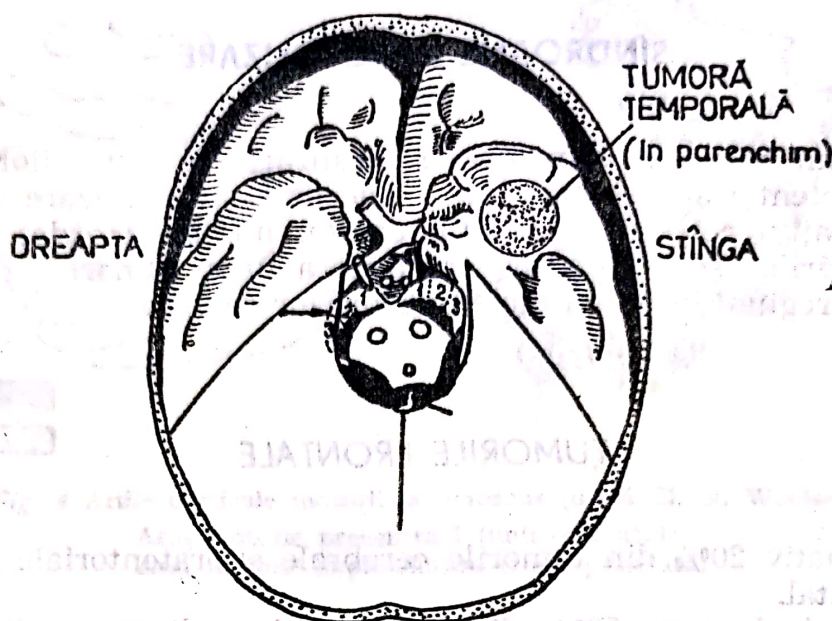


Fig. 3 Hernie de lob temporal (după Al. Șofletea)

Tulburările psihice, din sindromul de hipertensiune intracraniană, se caracterizează inițial prin apatie, indiferentism, diminuarea atenției și scăderea funcțiilor intelectuale. Treptat bolnavul devine somnolent, este dezorientat în timp și spațiu și prezintă tulburări de memorie. În stadiul final se întâlnește coma.

Alte tulburări. În sindroamele de hipertensiune intracraniană se mai pot întâlni:

Crize convulsive generalizate.

Tulburări vegetative sub formă de bradicardie și bradipnee.

Paralizii ale nervilor oculo-motori.

Semne radiologice: distensia suturilor la copii sau accentuarea impresiunilor digitale.

Sindromul de angajare este cea mai gravă complicație în evoluția sindromului de hipertensiune intracraniană. El constă dintr-o deplasare a unei porțiuni din creier într-un orificiu inextensibil. Mai frecvent se citează:

Angajarea temporală în fanta lui Bichat (Fig. 3), care se traduce prin crize tonice posterioare cu contractură în extensie, crize convulsive localizate sau generalizate, semne piramidale bilaterale și tulburări vegetative. Frecvent se constată homolateral angajării temporale și paralizia nervului motor ocular comun cu midriază, ptoză palpebrală, strabism divergent și diplopie. Prognosticul este foarte grav.

Angajarea amigdalelor cerebeloase în gaura occipitală se caracterizează prin crize tonice cu contractură în extensie, tulburări bulbare și adesea moarte rapidă.

SINDROAME DE LOCALIZARE

Prezentăm mai jos principalele localizări ale tumorilor cerebrale, supra și subtentoriale, alături de o succintă sistematizare a tabloului clinic. În spațiul restrâns al acestui capitol nu am abordat studiul tuturor localizărilor și nu am insistat asupra unor tumori care afectează concomitent regiuni învecinate ale emisferelor cerebrale.

TUMORILE FRONTALE

Aproximativ 20% din tumorile cerebrale supratentoriale se dezvoltă în lobul frontal.

Histopatologic cca 50% din acestea sînt gliome (glioblastoame, astrocitoame și oligodendrogliome), aproape 25% meningioame și 20% metastaze cerebrale. Restul tumorilor sînt de origini variate: ependimoame, spongioblastoame, angiogliome etc.

Pentru o mai bună înțelegere a datelor sintetice prezentate mai jos, am adoptat o clasificare zonală a cortexului frontal care se bazează atît pe elementele fiziologice cît și pe observații neurochirurgicale.

— *Scoarța frontală posterioară* care cuprinde regiunea motorie reprezentată de ariile 4,4 suplimentară și parțial 6 ale lui Brodmann și regiunea premotorie corespunzătoare ariilor 6 și 8.

— *Scoarța frontală anterioară* (regiunea prefrontală) formată din ariile 9, 10, 44, 45, 46.

— *Scoarța orbitală* (regiunea orbitală) care înglobează ariile 10, 11, 12, 13, 14 și 47.

Procese neoformative localizate în lobul frontal determină un bogat complex simptomatic din care reținem principalele elemente.

Crizele epileptice, expresie a iritației corticale, sînt caracteristice regiunii motorii frontale. Ele se manifestă în majoritatea cazurilor prin convulsii contralaterale focalizate, de tip *Bravais Jackson*, care interesează inițial unul din cele trei segmente: membrul inferior, membrul superior, fața. Convulsiile, cu durată scurtă de cîteva secunde sau minute, rămîn în general localizate la segmentele de mai sus, altele cuprind întregul hemicorp și membrele corespunzătoare iar, mai rar, convulsiile se bilateralizează luînd aspectul unei crize epileptice majore cu pierdere conștienței. Viteza de „propagare jacksoniană” variază de la caz la caz. Uneori extinderea se face lent progresiv în „pată de ulei”, altele viteza de iradiere este rapidă, fiind dificil de a stabili punctul de plecare. După crizele epileptice se constată pareze tranzitorii ale segmentelor interesate.

Dacă procesul patologic este localizat în partea inferioară a frontalei ascendente (aria 4), la simptomele descrise mai sus se asociază fenomene

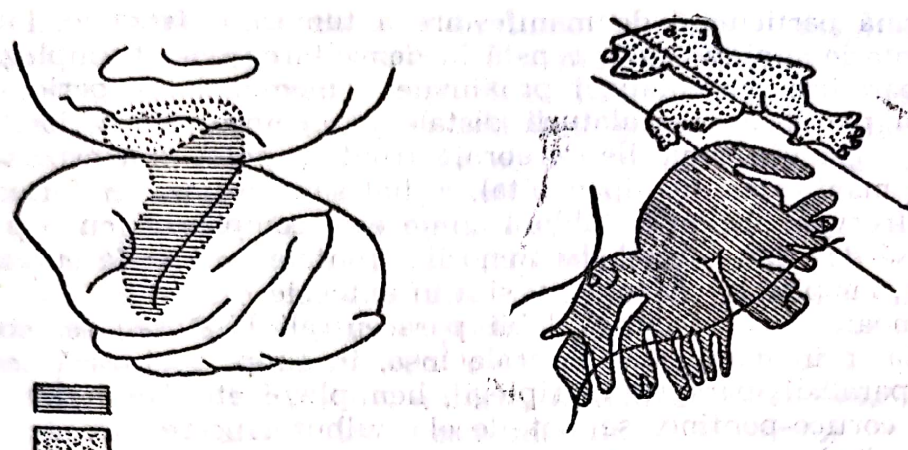


Fig. 4 Ariile corticale motorii la macacus (după Cl. N. Woolsey)

Aria motorie precentrală (linii orizontale)

Aria motorie suplimentară (zona punctată)

cunoscute sub denumirea de *crize operculare*: mișcări linguale, tulburări de masticatie, pervertirea gustului etc.

O formă particulară de manifestare paroxistică motorie revine tumorilor care afectează așa-numita *arie motorie suplimentară*, studiată la om de către Penfield și Welch, în anul 1949, și la maimuță de Woolsey și col., în 1952. Dealtfel zona a fost remarcată încă în 1888 de către Horsley și Schaefer care, prin stimulare, au declanșat mișcări ale membrului superior, fapt confirmat în 1919 și de C. și O. Vogt. Aria motorie suplimentară este situată pe fața internă a lobului frontal, imediat înaintea ariei a 4-a a lui Brodmann (Fig. 4). Clinic, procesele lezionale iritative din perimetrul ariei motorii suplimentare declanșează o criză epileptică caracterizată prin abducția și ridicarea brațului contralateral la care se asociază mișcări adverse oculo-cefalogire. Aceeași localizare mai poate determina: oprirea actelor motorii întreprinse, baraj verbal sau fenomene de vocalizare cu caracter intermitent (strigăte, repetarea unor vocale).

Indiferent dacă crizele epileptice sînt focalizate sau generalizate, atunci cînd debutează peste vîrsta de 25—30 ani, constituie o manifestare frecventă a tumorilor supratentoriale.

Paraliziile se manifestă mai frecvent sub formă de monopareze sau monopleгии brahiale sau crurale, în funcție de localizarea inferioară sau superioară a tumorii la nivelul circumvoluției frontale ascendente. Desigur, odată cu extinderea procesului lezional și dezvoltarea edemului perifocal, tabloul clinic poate îmbrăca forma unei hemipareze sau hemiplegii. Dacă însă o tumoare cerebrală sau edemul acționează asupra brațului posterior al capsulei interne, hemipareza sau hemiplegia nu mai trece prin stadiul de monopareză sau monopleгіe brahială sau crurală. Această eventualitate face dificil diagnosticul de tumoare frontală, fără a lua în atenție alte simptome clinice și informații paraclinice.

O formă particulară de manifestare a tumorilor frontale, localizate în aria motorie suplimentară, constă în dezvoltarea unei hemiplegii, care asociază paralizia musculaturii proximale a membrului superior și trapezului cu paralizia musculaturii distale a membrului inferior.

Hemiplegia din tumorile cerebrale frontale poate lua aspecte radiculare, cu manifestări de tip cubital, radial sau median. În forma cubitală, mai frecvent întâlnită, tabloul clinic este comparabil cu o paralizie propriu-zisă de nerv cubital. În tumorile frontale însă grifa cubitală cedează ușor, iar primele falange nu sînt în extensie.

O tumoare care afectează lobii paracentrali bilateral, se exteriorizează inițial prin manifestări crurale însă, în timp, evoluează spre alte forme de paralizii: paraplegii, triplegii, hemiplegii etc. Dacă sînt coafectate căile cortico-pontine, se pot decela tulburări cerebeloase și hipotonie musculară.

În timp, procesul lezional, depășind limitele ariei 4 a lui Brodmann, va determina trecerea din hemiplegie, inițial flască, în hemiplegie spastică. Dacă tumoarea frontală se extinde subcortical, contractura piramidală este mai precoce. Tulburările motorii, observate în leziunile regiunii premotorii, se caracterizează printr-o perturbare a ritmicității și armoniei mișcărilor fine.

Tulburările de reflexe sînt atribuite ariei a 6-a a lui Brodmann. În tumorile frontale se întîlnesc fenomene de *apucare* și de *agățare* precum și unele variante ale acestora. Prezența unilaterală a acestor reflexe este semnificativă pentru un proces lezional.

Crizele adverse oculo-cefalogire sînt urmarea leziunilor iritative de la nivelul ariei a 8-a a lui Brodmann din scoarța lobului frontal. Ele se traduc prin *devierea conjugată* a capului și a globilor oculari spre partea opusă procesului patologic. În leziunile cu caracter distructiv ale aceleiași arii, devierea capului și a globilor oculari este homolaterală.

Ataxia frontală are la bază elemente cerebeloase, vestibulare, gno-zice și praxice. Dintre semnele cerebeloase se pot reține dismetria, adiadocokinezia și lateropulsiile. Deviațiile în timpul mersului și înclinarea anormală a capului aparțin componentei vestibulare. Agnoziile se manifestă prin impresii de falsă deplasare a corpului, dezorientare în spațiu și tulburări ale imaginii posturale. În sfîrșit, sînt remarcate în cadrul ataxiei frontale și componente ale apraxiei mersului.

Tulburările de vorbire se încadrează în tabloul afaziei motorii, avînd ca simptome majore *afemia*, determinată de leziuni ale centrului „imaginilor” vorbirii articulate din aria 44, și *agrafia*, explicată prin procese lezionale ale centrului „imaginilor” grafice ale vorbirii din aria 46.

Tulburările vegetative sînt generate de tumori cu localizare în regiunea orbitală și mediană. Clinic, este vorba de disfuncții circulatorii, gastrointestinale, vezicale, trofice etc.

Tulburările psihice constituie adesea primele simptome ale tumorilor frontale cu localizare anterioară (ariile 9, 10, 44, 45, 46). În perioada de stare, la peste 80% dintre bolnavi se constată tulburări psihice, care sînt mai exprimate la cazurile unde procesul patologic interesează bi-

lateral lobii frontali. În timp ce în tumorile maligne manifestările psihice sînt accentuate, în tumorile benigne, și cu deosebire în meningioame, ele sînt mai puțin exprimate. Tabloul clinic în totalitatea sa vizează tulburări intelectuale, de activitate și afectivitate alături de alte fenomene. *Tulburările intelectuale* se referă la atenție și la memorie. În timpul examenului clinic bolnavii nu sînt atenți și se concentrează cu oarecare greutate la solicitarea examinatorului. Amnezia de fixare și uitare a datelor recente sînt principalele manifestări ale scăderii memoriei. Ca *tulburare* de activitate se remarcă pierderea inițiativei și lipsa de interes. Bolnavii au importante *tulburări de afectivitate* exteriorizate prin, ceea ce Jastrowitz a denumit, în anul 1888, „moria” (nebunie): excitație psihomotorie, euforie, puerilism și tendința de a glumi inadecvat. Alteori afectivitatea este modificată în sensul unor stări de astenie și „tocirea afectivității”. Pe lângă tulburările de mai sus trebuie să consemnăm *confuzia* mintală, cu dezorientare temporo-spațială și uneori elemente ale sindromului Korsakov. Adesea se constată *pierderea simțului autocritic și gatismul urinar*. În stadii avansate, se înregistrează *tulburări ale conștiinței*, de la obnubilare pînă la comă.

Sindromul de hipertensiune intracraniană este prezent la peste 60% din bolnavi, fiind semnalat frecvent în stadii evolutive incipiente. Din triada simptomatică devenită clasică *edemul* sau *staza papilară* ocupă, ca frecvență, primul loc, fiind întîlnit la mai mult de jumătate dintre bolnavi. Urmează *cefaleea*, la o treime din cazuri, și *vărsăturile*, la cca un sfert. Simptomele hipertensiunii intracraniene sînt mai exprimate inițial în tumorile maligne și cele cu localizare centrală cortico-subcorticală a lobului frontal, fiind mai reduse în localizările de la nivelul polului frontal și în cele din partea posterioară, din apropierea scizurii lui Rolando. În sindroamele de hipertensiune intracraniană cu simptomatologie bogată, se citează relativ frecvent conuri de presiune (girus cinguli și girus rectus).

TUMORILE PARIETALE

Aproximativ 15% din tumorile cerebrale sînt localizate în lobii parietali. Dacă statistica este raportată numai la tumorile supratentoriale se constată că localizările parietale sînt de cca 10%.

Din punct de vedere histologic, primul loc este ocupat de *gliome*: glioblastomul, astrocitoamele, oligodendrogliomele. Urmează, ca frecvență, *meningioamele* și *metastazele*.

Simptomatologia tumorilor parietale este dominată de tulburări ale sensibilității și schemei corporale, alături de alte simptome.

Tulburările de sensibilitate, întîlnite la cca 70% din bolnavi, sînt explicate prin procese iritative sau deficitare. Prezența unor tumori, care afectează scoarța parietală, realizează crize de *epilepsie senzitivă* de tip jacksonian. Epilepsia senzitivă, observată la cca 60% dintre purtătorii

de tumori parietale, localizată sau uneori generalizată, se manifestă sub formă de paretezii (furnicături, senzații de cald, rece etc.) sau dureri, pe care bonavii le acuză în debutul sau desfășurarea crizelor. Deficitele funcționale se manifestă deosebit de complex și variat. Cea mai importantă tulburare întâlnită este *hemihipoestezia contralaterală*. În cadrul acesteia, tulburările de sensibilitate superficială pot fi distribuite în mod egal la față, membrul superior și membrul inferior. Frecvent însă, tulburările de sensibilitate superficială afectează numai anumite regiuni. Astfel, ele pot fi predominant distale, „în mână”, „în ciorap”, pseudo-radiculare sau cheilo-orale. Sensibilitatea profundă este mai afectată, tulburările interesând cu deosebire simțurile mioartokinetic și barestezic, în timp ce simțul vibrator nu este în aceeași măsură interesat. Chiar dacă tulburările de sensibilitate superficială și profundă nu sînt exprimate, se constată uneori *astereognozie*. *Ezitatea* sau *latența* mare la răspunsuri sînt alte elemente valoroase pentru diagnostic.

Tulburările motorii, sub formă de *hemipareză*, sînt prezente la cca 50% din bolnavii cu tumori parietale. La un număr redus de cazuri se constată hemiplegie. În general, tonusul muscular este diminuat, însă în formele evolute hipertonia piramidală este evidentă.

Atrofiile musculare contralaterale, descrise în tumorile parietale, sînt localizate mai ales la membrul superior, realizînd un sindrom Aran-Duchenne. Ele sînt însoțite uneori de tulburări vegetative, vasomotorii, termice și sudorale. Atrofiile musculare de origine parietală sînt explicate prin lezarea dispozitivului cortico-parietal cu rol reglator în troficitate. Alți autori vorbesc despre atrofii reflexe secundare leziunilor ce interesează aferențele senzitive.

Tulburări ale schemei corporale se întîlnesc la cca 60% dintre bolnavii cu tumori parietale. Printre cele mai frecvente manifestări se citează *hemiasomatognozia* (uitarea hemicorpului stg.) care este frecvent însoțită de un important deficit motor. *Anosognozia* (negarea hemiplegiei stîngi) se întîlnește rar în tumorile parietale. Tot rar, mai ales în tumorile posterioare ale emisferului stîng, apar elemente ale *sindromului Gerstmann*: agnozie digitală, acalculie, agrafie, dezorientare dreapta-stînga.

Afazia, de obicei discretă, este explicată prin localizarea tumorilor în regiunea postero-inferioară a lobului parietal stîng. Se știe că zona lui Wernicke se extinde din lobul temporal pînă în regiunea parietală postero-inferioară. Dintre tulburările mai constante ale afaziei cităm *alexia și acalculia*.

Apraxia se întîlnește mai rar, însă sub forme variate. În leziunile emisferului dominant, mai frecvent apare apraxia ideomotorie și mai rar apraxia ideatorie. O mențiune specială este rezervată *apraxiei constructive*, determinată de tumorile parietale cu localizare dreaptă sau stîngă. În sfîrșit, afectarea lobului parietal drept dezvoltă o *apraxie de îmbrăcare*.

Tulburările psihice din tumorile parietale nu prezintă o simptomatologie tipică. Deși frecvent întîlnite (50% din cazuri) ele nu oferă ta-

blouri grave. În general, este vorba de o bradipsihie sau fenomene pseudodemențiale. Uneori tulburările sînt numai de intensitate nevrotică. Tulburările psihice din tumorile parietale nu pot fi raportate la sindromul de hipertensiune intracraniană deoarece acesta se instalează în general tardiv și nu este exprimat ca intensitate.

Pe lângă aspectele patologice prezentate mai sus, tumorile parietale se însoțesc și de alte manifestări care în general sînt urmarea cointeresării țesutului cerebral învecinat și cu deosebire lobii temporali și parietali. Dintre acestea cităm *tulburările ataxice* de tip tabetic sau cerebelos, explicate prin lezarea căilor sensibilității profunde, fibrelor cerebelo-talamocorticale sau a fasciculelor corticopontocerebeloase. O altă categorie de simptome aparțin căilor optice și oculomotorii. Astfel, este menționată *hemianopsia laterală omonimă*, urmare a unor leziuni ale radiațiilor optice ale lui Gratiolet, și tulburări oculomotorii sub formă de *deviere conjugată a ochilor* de partea opusă. Rar se observă *nistagmus orizontal* și *rotator* sau *nistagmus optochinetic*.

TUMORILE TEMPORALE

Aproape 20% din tumorile cerebrale supratentoriale sînt localizate la nivelul lobului temporal.

Histopatologic, C. Arseni și colab. au constatat, în ordinea frecvenței, *glioblastomul*, *astrocitoame*, *meningioame*, *olidendroglioame*, *metastaze*. Aceiași autori au mai observat și alte tumori temporale: *ependimoame*, *angioglioame* etc.

Simptomatologia tumorilor de lob temporal este deosebit de bogată.

Epilepsia temporală se manifestă sub forma unui complex simptomatic care cuprinde crize paroxistice psiho-senzoriale, motorii și vegetative. Dintre acestea un rol important revine *halucinațiilor*, care, în funcție de zona temporală afectată, pot fi olfactive, gustative, vizuale și mai rar auditive. *Modificările conștienței* constituie o altă componentă a epilepsiei temporale, care evoluează sub forma unor crize paroxistice, cu durată de cîteva secunde. În cursul crizelor sînt consemnate tulburări ale percepției prezentului, re trăirea unei experiențe trecute și pierderea conștienței. Senzația de „deja vu” sau de înstrăinare („jamais vu”) sînt caracteristice. De asemeni trebuie luate în atenție „stările de vis” din „crizele uncinat”, care debutează cu halucinații olfactive și gustative, urmate de anxietate, stări oniroide, sentimente de straniu și halucinații vizuale panoramice. *Tulburările psihomotorii* se observă în stările de vis, sub formă de automatisme mici simple (accese de sugere, masticăție, deglutiție) sau complexe (crize de rîs, plîns, frecarea mîinilor). Mai rar sînt citate automatisme mari, cu deplasări în timpul crizelor pe distanțe variate, bolnavii nefiind conștienți de actele săvîrșite. *Crizele vegetative* constau în crize dureroase epigastrice și abdominale sau tulburări vasomotorii și respiratorii.

Hemianopsiile apar la cca 30% dintre bolnavi, fiind semnalate cu deosebire în tumorile temporale localizate în regiunea posterioară, ele fiind explicate prin întreruperea radiațiunilor optice ale lui Gratiolet. Inițial, tulburările de câmp vizual sînt sub formă de *hemianopsie în cadran superior* sau, mai rar, au aspect de semilună iar, ulterior, se constituie o *hemianopsie omonimă laterală*. La debut, este afectată perceperea culorilor și ulterior este pierdută vederea în totalitate, în câmpurile corespunzătoare procesului lezional.

Tulburările oculomotorii sînt descrise sub formă de *pareze ale nervului motor ocular comun*, explicate prin compresiune directă asupra nervului și *pareze ale nervului motor ocular extern*, urmare a hipertensiunii intracraniene. Mai sînt semnalate și modificări ale mișcărilor de convergență și verticalitate ale globilor oculari.

Tulburările de vorbire, caracteristice emisferului dominant, sînt frecvente în tumorile temporale maligne și se întîlnesc mai rar în cele benigne. În fazele inițiale, se remarcă *tulburări de atenție* și elemente ale *afaziei amnestice*. Tumorile localizate la nivelul celor 2/3 posterioare a primelor două circumvoluții temporale stîngi, care cuprind și circumvoluțiile lui Heschl, determină tulburări de vorbire de tipul *afaziei Wernicke*: surditate verbală, alexie, parafazie, jargonofazie.

Tulburările psihice, evidențiate la peste 70% dintre bolnavi, sînt explicate atît prin leziunile existente (cu deosebire în tumorile temporale maligne), cît și prin tulburările globale determinate de hipertensiunea intracraniană în stadii evolutive avansate. Mai frecvent se întîlnesc tulburări intelectuale, scăderea memoriei, labilitate afectivă, modificări caracteriale sau este alterată starea de conștiință. Tulburările psihice sînt mai exprimate în tumorile cerebrale localizate în lobul temporal al emisferului stîng.

Manifestările acustico-vestibulare sînt prezentate de bolnavi sub formă de *acufene* (zgomote, vîjîituri) și deosebit de rar se citează *tulburările de auz*. Dintre simptomele vestibulare reținem *vertijul* fără greață, cu senzație de deplasare pe plan vertical sau vertijul rotator. Nu se constată nistagmus, iar probele vestibulare instrumentale dau relații normale.

Tulburările olfactive se traduc prin *hipo-* sau *anosmie* în procesele tumorale distructive sau prin *halucinații olfactive* izolate sau premergătoare unei crize uncinate.

TUMORILE OCCIPITALE

Dintre tumorile supratentoriale numai cca 5% sînt localizate în lobul occipital.

Histologic, în ordinea incidenței, tumorile occipitale sînt reprezentate de gliome (cca 70%), meningioame (cca 25%) și metastaze (cca 5%).

Sindromul de hipertensiune intracraniană este observat la peste 80% dintre bolnavi, fiind dominat de *cefalee* localizată sau difuză. Durerile localizate, cu deosebire supraorbital și occipital, de partea tumorii, sînt explicate, într-o primă fază evolutivă, prin afectarea ramurii oftalmice a trigemenului concomitent cu colaterala sa recurențială, care inervează cortul cerebelului. După Bagdazar și Arseni, durerea supraorbitală asociată cu hemianopsie omonimă pledează pentru diagnosticul de tumoare occipitală. Cefaleea devine treptat difuză datorită dezvoltării hipertensiunii intracraniene. *Vărsăturile și staza papilară* se întîlnesc rar și cu deosebire în stadii mai avansate.

Tulburările vizuale sînt observate la majoritatea bolnavilor cu tumori occipitale. La peste 80% din cazuri este afectat cîmpul vizual, fiind decelată o *hemianopsie omonimă contralaterală*, la care nu se asociază reacția pupilară hemianoptică a lui Wernike, întîlnită în hemianopsiile determinate de leziuni ale chiasmei optice, banduletelor și corpiilor geniculati externi. La majoritatea bolnavilor cu hemianopsie, vederea maculară este păstrată. La o parte din bolnavi se constată numai o *cvadrantopsie*, în general inferioară. La alții, în fazele inițiale, se observă un deficit în formă de *seceră sau semilună*, care cuprinde cîmpul vizual temporal, heterolateral tumorii. În leziunile bilaterale, se descrie o *dublă hemianopsie* cu conservarea celor două cîmpuri maculare (vedere telescopică). Tulburările de cîmp vizual pot să lipsească în unele tumori occipitale, dacă acestea sînt localizate lateral pe convexitate. O altă tulburare determinată de procese lezionale, care afectează bilateral lobii occipitali, este *cecitatea corticală*, care la unii bolnavi se însoțește de lipsa de recunoaștere a acestei infirmități sau la alții se observă un indiferentism. Uneori, tot în tumorile occipitale se descriu tulburări ale percepției culorilor sub formă de *hemidiscromatopsii*. Toți autorii fac referiri și la alte tulburări mai rar întîlnite, dintre care *agnozia vizuală* este frecvent citată. Ea se manifestă sub forme variate: *agnozia vizuală pentru obiecte* (nu identifică obiectele), *agnozia vizuală spațială* (lipsa orientării spațiale) sau *agnozia vizuală pentru cuvîntul scris* (alexia), ultima fiind caracteristică leziunilor emisferului stîng. În schimb, în leziunile emisferului minor se poate întîlni *prosopagnozie* sau *agnozia fizionomiilor*. La o parte dintre bolnavi se descriu *halucinațiile vizuale*, mai ales elementare, sub formă de puncte luminoase sau colorate. Halucinațiile vizuale apar în crize izolate sau în debutul crizelor epileptice. Dacă tumoarea se extinde spre lobul temporal apar halucinațiile vizuale complexe, cu vederea unor persoane, animale sau obiecte. Dacă este afectată regiunea temporo-parieto-occipitală apar *metamorfopsiile*, caracterizate prin modificarea vederii contururilor, formei, distanței, mărimii, persoanelor sau obiectelor.

Tulburările motorii, sub formă de *hemipareză* și/sau *hiperreflexie osteotendinoasă unilaterală* și *semnul lui Babinski*, sînt simptome observate în stadii avansate.

Crizele epileptice sînt relativ frecvente chiar în primele perioade. Ele îmbracă forme variate, de la *crize jacksoniene* pînă la manifestări majore.

Desigur, într-un stadiu mai avansat, simptomatologia devine complexă atât prin acțiunea tumorii asupra formațiunilor învecinate (lobii temporali și parietali, cerebel, trunchiul cerebral), cât și prin fenomene cerebrale generale și cu deosebire prin dezvoltarea *sindromului de hipertensiune intracraniană*. Se apreciază că între tulburările generate de sindromul de hipertensiune intracraniană trebuie amintit *tabloul psihic*, observat la peste 60% dintre bolnavi, sub forma unor modificări elementare, amnezii sau chiar halucinații extracampine de tip Bleurer.

TUMORILE VENTRICULILOR LATERALI

Priviți în ansamblu, ventriculii laterali au formă de potcoavă. Cavitățile ventriculare sînt prevăzute cu mai multe prelungiri simetrice: coarnele frontale anterioare, coarnele temporale inferioare sau sfenoidale și coarnele occipitale posterioare. Coarnele frontale, sfenoidale și occipitale se unesc la nivelul „carrefour“-ului, loc de elecție pentru ventriculografii. Ventriculii laterali sînt legați de ventriculul III prin intermediul găurii lui Monro. Suprafața interioară a ventriculilor laterali este tapetată cu celule endimare. Cavitățile ventriculare conțin plexurile coroide cu rol important în secreția lichidului cefalorahidian.

Incidența tumorilor cu localizare în cavitățile ventriculilor laterali variază, în funcție de autori, între 1—2% din totalul tumorilor cerebrale. După C. Arseni și colab. 1,2% din tumorile cerebrale se dezvoltă în ventriculii laterali.

Dintre personalitățile de prestigiu, care au publicat observații asupra tumorilor de ventriculi laterali, cităm pe Dandy (1936), Cushing și Eisenhardt (1938), Fairburn (1960), Cobb și Gassel (1961), Arseni și Constantinescu (1973) ș.a.

Anatomopatologic, cele mai frecvente tumori de ventriculi laterali sînt meningioamele și papiloamele, dintre celelalte tumori fiind citate endimoamele, glioblastoamele, carcinoamele, cordonul ș.a. *Meningioamele intraventriculare* se formează din celule meningeale migrate anormal în plexurile coroide. *Papiloamele* se dezvoltă din plexurile coroide. Deși ele sînt considerate tumori benigne, deoarece reproduc histologic structura plexurilor coroide, totuși, numeroase publicații insistă asupra diseminării lor subarahnoidiene. *Endimoamele* au ca punct de plecare celulele endimare. Ele au în general caractere benigne, însă există și forme maligne (ependimoblastoame) care generează dezvoltări loco-regionale sau metastaze. *Cordonul* provine din resturile embrionare ale corzii dorsale. Restul tumorilor ventriculare nu prezintă particularități deosebite, unele fiind de vecinătate cu caracter infiltrativ (glioblastoamele).

Toate publicațiile insistă asupra *frecvenței* tumorilor intraventriculare la persoane tinere, incidența maximă fiind între 20—30 ani.

Deși în evoluția tumorilor ventriculilor laterali există o bogată *constelație simptomatică*, totuși clinicienii întâmpină greutăți în diagnosticul de localizare al acestor tumori. Dintre numeroasele manifestări citate, numai o parte au valoare prin frecvența lor. Primul loc este ocupat de *sindromul de hipertensiune intracraniană* care se întâlnește la aproximativ 80% dintre bolnavi, fiind explicat atât prin hipersecreția plexurilor coroide cât și prin tulburările de dinamică ale lichidului cefalorahidian. Sindromul de hipertensiune intracraniană este citat atât între semnele de debut, cât și în perioada de stare. *Cefaleea*, acuzată de toți bolnavii, este generalizată și mai rar localizată de partea tumorii sau occipital. Uneori cefaleea se exacerbează în crize, la schimbările poziției capului, tuse sau strănut. Criza cefalalgică poate fi însoțită de vomă, eclipse vizuale, semne vestibulare etc. Aceste crize sînt explicate prin blocarea găurii lui Monro de către tumorile pediculate și acumularea intraventriculară a lichidului cefalorahidian. Desigur, acest fenomen este posibil numai în cazul tumorilor localizate în imediata apropiere de gaura lui Monro. Tot în cadrul sindromului de hipertensiune intracraniană un loc important revine *edemului* sau *stazei papilare*, care se întîlnesc la peste 90% din cazuri. *Grețurile și vărsăturile* sînt citate la circa 50% dintre bolnavi, frecvența lor variînd de la un autor la altul între 20%—80%. Frecvent sînt semnalate *hemipareze*, 50%, cu *hipertonie piramidală*, *hemihipoestezia segmentelor paretice*, *semne cerebeloase*, toate fiind explicate prin comprimarea căilor motorii, senzitive și cerebeloase. În ordinea frecvenței, simptomele *crizelor epileptice* sînt prezente la 30%—40% dintre bolnavi. Ele se manifestă sub formă de *crize generalizate* sau, mai rar, de *crize jacksoniene*. Mai sînt citate, tot în grupul crizelor epileptice, *crizele uncinat*, *crizele vizuale*, cu scăderea acuității vizuale, *halucinațiile*, *crizele ventriculare* și *crizele psihomotorii*. *Tulburările psihice*, prezente la peste 20% dintre bolnavi, nu oferă un tablou caracteristic tumorilor de ventriculi laterali, ele fiind urmarea unor perturbări generale, determinate de blocarea drenajului lichidian și a edemului cerebral. În evoluția tumorilor localizate în ventriculul lateral din partea stîngă au fost semnalate tulburări de vorbire sub formă de *afazie*. Tot datorită acțiunii proceselor neoformative și fenomenelor secundare declanșate de tumorile ventriculilor laterali sînt citate și alte simptome: *anosmie*, *ambliopie* sau *amauroză*, *hemianopsie*, *paralizie facială de tip central* și *tulburări vegetative*: *spasm piloric*, *paloare*, *transpirație* etc.

Lichidul cefalorahidian poate fi modificat în sensul creșterii cantității de proteine, mai rar fiind citat lichidul hemoragic.

TUMORILE VENTRICULULUI III

Se apreciază că incidența tumorilor ventriculului III este de aproximativ 3% din totalul tumorilor cerebrale. Similar cu tumorile ventriculilor laterali și în tumorile de ventricul III, frecvența lor este mai mare la tineri, fiind excepțional întîlnite la persoane peste 50 ani.

Un aport în studiul histopatologic și clinic al tumorilor de ventricul III a fost adus, printre alții, de Dandy (1933), Drăgănescu și Sager (1934), Pècker, Ferraud și Javalet (1966), Arseni, Constantinescu, Maretsis, Stanciu, Voinescu (1973), Janisch Gùthert, Schreiber (1976) ș.a.

Anatomopatologic, dintre tumorile care se dezvoltă strict în ventriculul III, benigne în general, cităm *chistul coloid*, tumoare probabil de origine embrionară, și *pinealoamele ectopice*. *Ependimoamele*, rar întâlnite, sînt localizate cu deosebire în partea anterioară a ventriculului III. C. Arseni și colab., la 33 observații histopatologice, au întâlnit 17 *glioame*. Dintre tumorile de ventricul III, citate sporadic în literatură, mai amintim: *chisturile dermoide*, *meningioamele*, *metastazele cerebrale* etc.

Din punct de vedere clinic, *simptomatologia* de origine strict ventriculară este limitată. În schimb, manifestările de vecinătate sînt foarte numeroase. Se apreciază, că din multitudinea simptomatică, numai unele aspecte au o valoare practică, datorită frecvenței lor. Primul loc este ocupat de *sindromul de hipertensiune intracraniană*, care este prezent la peste 60% dintre purtătorii de tumori ale ventriculului III. *Cefaleea*, *edemul* sau *staza papilară* și *vomismențele* sînt simptomele relativ constante ale acestui sindrom. O particularitate a sindromului de hipertensiune intracraniană, secundar tumorilor ventriculare, sînt *crizele de cefalee*, descrise la cca 30% dintre cazuri. Durerile se instalează la majoritatea bolnavilor în mod brusc, însă uneori cefaleea se dezvoltă lent progresiv în cîteva ore sau chiar zile. Ajunse la maximum, ele sînt descrise ca dureri de intensitate mare, insuportabile, cu durată de cîteva minute sau ore. În timpul crizelor dureroase a fost semnalată și o accentuare a celorlalte semne de hipertensiune intracraniană: vomismențele, modificările papilare, tulburările psihice etc. Crizele de cefalee au fost explicate în mod variat, pînă în prezent neexistînd suficiente argumente pentru nici una dintre teorii. Acumularea ventriculară a lichidului cefalorahidian, datorită fenomenelor de supapă la nivelul orificiului superior al apeductului, așa-numitul mecanism de „ballvalve” poate explica numai situațiile în care tumoarea este pediculată și la distanță corespunzătoare pentru a realiza obstrucția. Printr-un mecanism similar sînt explicate și cefaleele paroxistice ale bolnavilor purtători de parazitoze (cisticerci). Schimbarea poziției capului poate declanșa sau uneori sista cefaleea. Alți autori insistă asupra perturbărilor hemodinamice intratumorale sau compresiei venei Galien și blocaj venos secundar, ambele tulburări generînd modificări ale dinamicii lichidului cefalorahidian. O parte dintre bolnavi pot deceda în cursul crizelor de cefalee prin tulburări cardio-respiratorii. *Crizele epileptice*, majore sau jacksoniene, sînt observate la aproape 50% dintre bolnavi. În anul 1950, C. Arseni a insistat asupra „*crizelor ventriculare*” caracterizate prin cefalee de o intensitate foarte mare, bolnavul avînd capul în extensie și fața crispată. Criza ventrieulară, de scurtă durată — cîteva minute — este însoțită de vomismențe și transpirații. Uneori este observată și midriaza. *Pareze discrete*, *semne extrapiramidale*, *tulburări de coordonare* sînt de asemeni consemnate. La fel se citează simptome dispartate din domeniul *nervilor cranieni*: *ambliopie*, *hemianopsie homonimă*, *pareze de ocu-*

lomotori comuni și externi, abolirea reflexului corneean, scăderea acuității auditive pentru sunetele înalte etc. Ca tulburări vegetative amintim „crizele diencefalice” descrise de Penfield: tahicardie, polipnee, roșeața feței, hiperlacrimație, midriază, hipersalivație și alte simptome vegetative inconstante. În tumorile localizate la baza ventriculului III, datorită compresiei hipotalamusului, se citează o simptomatologie complexă: hiperglicemie, diabet insipid, tulburări gonadice, obezitate, poliglobulie etc. În tumorile de ventricul III, tulburările psihice sînt constante, ele variînd, ca formă de manifestare, de la simple tulburări de memorie pînă la sindroame de tip Korsakov și chiar stări dementiale. Tulburările sfinceriene sînt frecvent citate.

TUMORILE EMISFERICE PROFUNDE

În majoritatea acestor tumori se citează instalarea precoce a sindromului de hipertensiune intracraniană. În tumorile de corp calos, sînt observate crizele comițiale, ataxia, apraxia, reflexul de prehensiune forțată și tulburările psihice. Tumorile din regiunea nucleilor cenușii centrali se manifestă clinic prin hemisindrom senzitiv, fenomene extrapiramidale sau hemiplegie, în funcție de dezvoltarea sau invadarea diferitelor formațiuni.

TUMORILE DE FOSĂ CEREBRALĂ POSTERIOARĂ

Situată sub cortul cerebelului, fosa cerebrală posterioară conține cerebelul, ventriculul IV cu plexurile coroide și găurile lui Luschka și Magendie, trunchiul cerebral și cisternele superioară și cerebro-medulară.

Peste 30% din tumorile de fosă cerebrală posterioară sînt meduloblastoame, care se dezvoltă în general la copii între 5 și 10 ani. Sînt tumori maligne, cu o evoluție de cca 1—2 ani. Recidivele postoperatorii se observă după un an. Sînt localizate de preferință în vermis de unde infiltrază emisferele cerebeloase și invadează cavitatea ventriculului IV. Astrocitoamele sînt tumori gliale, care se localizează în emisferele cerebeloase sau trunchiul cerebral, fiind mai frecvente la tineri între 15—30 ani. Ependimoamele se dezvoltă în interiorul ventriculului IV. Neurinoamele au ca punct de plecare, în majoritatea cazurilor, nervul acustic. Ele sînt tumori benigne și realizează prin localizarea lor un sindrom de unghi ponto-cerebelos. Mai rare, meningioamele sînt tumori benigne care se dezvoltă din meninge și realizează un sindrom de fosă cerebrală posterioară. O mențiune specială rezervăm hemangioblastomului care, prin manifestările sale cerebeloase, este cunoscut sub numele de boala Lindau, iar prin cele retiniene, de boală von Hippel. Hemangioblasto-

matoza se transmite ereditar dominant autosomal. Deși rare, cităm și tumorile glomusului jugular. Localizarea lor în unghiul ponto-cerebelos este, uneori, citată. Metastazele, plecate cu deosebire de la plămâni și sîn, sînt localizate mai rar în cerebel sau trunchiul cerebral.

Privite în ansamblu, tumorile de fosă cerebrală posterioară se caracterizează prin prezența unui *sindrom de hipertensiune intracraniană*, la care se asociază *fenomene de focar*: semne cerebeloase și vestibulare, leziuni ale nervilor cranieni V, VII și VIII și fenomene bulbo-protuberanțiale. Inclinarea laterală și rotarea capului sînt simptome citate frecvent.

Sindromul de hipertensiune intracraniană este precoce fiind prezent la majoritatea bolnavilor. Există diferențe ale intensității acestuia în funcție de natura histologică, localizarea și stadiul evolutiv. *Cefaleea*, difuză sau localizată occipital ori retroorbital, survine de multe ori dimineața la schimbarea poziției capului. *Vomismențele*, precedate de grețuri sau în jet, sînt semnalate foarte frecvent. La examenul fundului de ochi se constată *edem* sau *stază papilară*. Clinic, bolnavii acuză eclipse vizuale, senzații de ceață sau, mai tardiv, scăderea acuității vizuale. Tensiunea arterei centrale a retinei este crescută.

Sindromul cerebello-vestibular realizează un tablou clinic complex cu participarea cerebeloasă prin hipotonie și tulburări de coordonare iar ca manifestări vestibulare trebuie consemnate nistagmusul, vertijul și pseudo-Rombergul lateralizat. Sindromul vestibular este de tip central sau periferic în funcție de sediul tumorii.

Sindroamele de trunchi cerebral sînt determinate în principal de glioame infiltrante, care produc paralizii faciale uni sau bilaterale, paralizii ale nervilor oculo-motori și fenomene bulbare. În funcție de evoluția tumorii, pe lîngă paralizii ale nervilor cranieni pot fi afectate și căile lungi care traversează bulbul și protuberanța.

Alte manifestări. De o valoare reală pentru diagnostic sînt: inclinarea și rotarea capului, crizele convulsive, fenomenele de angajare ale amigdalelor cerebeloase.

TUMORILE DE UNGHI PONTO-CEREBELOS

Se impune o mențiune specială pentru tumorile de unghi ponto-cerebelos. Ele sînt reprezentate frecvent de neurinomul acustic (Fig. 54), și rar de neurofibroame Recklinghausen, meningeoame sau chisturi arahnoidiene. În evoluția neurinomului acustic sînt descrise cinci stadii:

otologic, cu fenomene acustico-vestibulare;

oto-neurologic, în care pe lîngă fenomenele acustico-vestibulare apar leziuni ale nervilor cranieni trigemen și facial, semne piramidale și cerebeloase discrete;

neurologic, caracterizat prin intensificarea fenomenelor preexistente, bilateralizarea acestora prin contrapresiune și uneori paralizii ale nervilor bulbari;

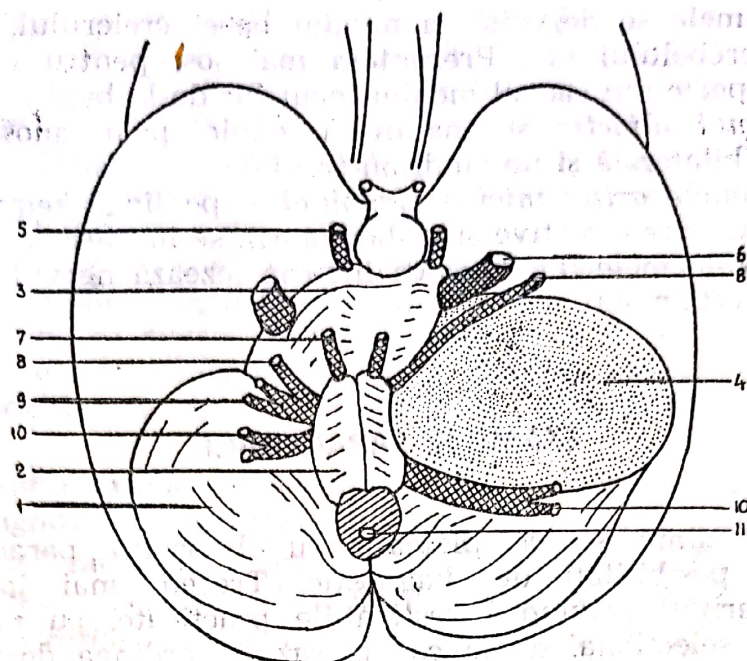


Fig. 5 Neurinom acustic (după H. Rajaona și G. Ferrey):

1 — cerebelul; 2 — bulbul; 3 — protuberanța; 4 — neurinom acustic; 5 — nervul motor ocular comun; 6 — nervul trigemen; 7 — nervul motor ocular extern; 8 — nervul facial; 9 — nervul acustic; 10 — nervii glossofarin-gian și vag; 11 — secțiune prin bulb cu canalul ependimar.

de hipertensiune intracraniană cu cefalee, vărsături, stază papilară etc.;

final; tradus prin fenomene de angajare a amigdalelor cerebeloase.

Neurinomul acustic evoluează lent progresiv, timp de 1—5 ani.

TUMORI SELARE ȘI PARASELARE

Adenoamele hipofizare. Clinic, în prima fază evolutivă, se caracterizează prin fenomene endocrine: sindromul de insuficiență hipofizară din adenoamele cromofobe (70%), acromegalia adenoamelor eozinofile (28%) și boala lui Cushing din adenoamele bazofile (2%). Dezvoltarea tumorii și compresiunea chiasmei optice generează tulburări de vedere, sub formă de hemianopsie bitemporală. În timp, simptomele clinice se completează cu ambliopie, fenomene hipotalamice și de ventricul III iar uneori semne hemisferice temporale sau frontale.

Craniofaringiomul se dezvoltă din tractul faringo-hipofizar (punga lui Rathke), fiind situat supra și intraselar. Se manifestă clinic prin tulburări de vedere sub formă de hemianopsie bitemporală, insuficiență hipofizară cu nanism și sindrom adiposogenital, precum și fenomene hipotalamice, cu diabet insipid și episoade hipoglicemice. Mai târziu apar fenomenele compresive și un sindrom de hipertensiune intracraniană.

Meningioamele se dezvoltă la nivelul bazei creierului, pe convexitate, cortul cerebelului etc. Prezentăm mai jos, pentru exemplificare, numai două aspecte din cadrul meningoamelor de la bază.

Meningeomul olfactiv se manifestă clinic prin anosmie, atrofie optică uni sau bilaterală și un sindrom frontal.

Meningeomele aripii mici a sfenoidului, pe lângă semnele frontale și temporale, cu crize olfactive și psihomotorii, se însoțesc și de o exoftalmie, iar meningeomele din treimea internă lezează nervul optic, nervii oculomotori și oftalmicul.

EXAMENE PARACLINICE

Examenul clinic se completează cu observații paraclinice, care oferă multiple posibilități de diagnostic. Trecem mai jos în revistă unele particularități privind investigațiile practicate, cu mențiunea că specialistul va selecționa, de la caz la caz, în ordinea dorită, una sau mai multe dintre metodele pe care le are la dispoziție. Menționăm că principiile generale și tehnicile utilizate sînt dezvoltate în partea generală (vol. I) a lucrării noastre.

Electroencefalografia se face în mod sistematic în toate cazurile. Se știe că țesutul neoformativ este electric neutru. Modificările bioelectrice din tumorile cerebrale sînt de fapt o reflectare a tulburărilor țesutului cerebral peritumoral. Prezența unui proces lezional neoformativ se manifestă electric printr-o activitate lentă dominată de un ritm delta poliform sau monoform sau un ritm teta, aceste modificări fiind localizate la nivelul tumorii. Focarele iritative se traduc prin prezența vîrfurilor intermitente sau a undelor „à front raide”, pe un ritm delta poliform. În sindromul de hipertensiune intracraniană se constată o dezorganizare a ritmului de bază, aplatizarea sau încetinirea traseului și absența sau diminuarea reacției de oprire la deschiderea ochilor. În tumorile emisferice se descrie adesea un ritm delta poliform, în timp ce în tumorile profunde, modificările electroencefalografice sînt bilaterale sau în basculă. Semnele electrice sînt tardive în tumorile benigne cu evoluție lentă, în schimb în tumorile maligne cu evoluție rapidă, modificările electroencefalografice sînt precoce și importante. După Arseni și colab., în tumorile frontale, electroencefalografia face indicații precise în meningioame (59%), glioblastoame (49,5%), astrocitoame (43,9%), oligodendroglioame (34%) și metastaze (36%). Cifre apropiate sînt publicate și pentru tumorile parietale și temporale. În schimb, în tumorile de fosă cerebrală posterioară, electroencefalografia este modificată numai în aproximativ 20% din cazuri.

Scintigrafia cerebrală, metodă în plină dezvoltare, permite evidențierea unui focar lezional aproximativ în 90—95% din tumorile supratentoriale și 60% din tumorile de fosă posterioară. În funcție de timpul de apariție al radioactivității, de intensitatea fixării și timpul de dispa-

riție, se poate uneori stabili și un diagnostic etiologic al tumorii. De exemplu, focarele din meningioame sînt precoce, net conturate, cele din gliome sînt tardive, cu halou periferic, iar focarele din metastazele cerebrale apar foarte tardiv și sînt net conturate.

Echoencefalografia se bazează pe înregistrarea undelor ultrasonore reflectate de discontinuitatea țesutului cerebral (scizura interemisferică) și prezența lichidului cefalorahidian (ventriculul III). Aparatul compus dintr-un cristal piezoelectric, un oscilograf catodic și un sistem fotografic permite studiul deplasării ecoului median, care are o semnificație patologică după ce depășește 5 mm. Metoda este utilă în toate tumorile cerebrale care prin localizarea lor deplasează scizura interemisferică. Rezultate pozitive se obțin cu deosebire în tumorile temporale, parietale și frontale.

Tomografia axială computerizată oferă informații deosebit de valoroase în diagnosticul tumorilor cerebrale (vezi vol. I, pag. 316).

Examenul radiologic simplu și cu substanțe de contrast este de un real folos pentru diagnosticul tumorilor cerebrale.

Pe radiografiile simple ale craniului se observă uneori în sindromul de hipertensiune intracraniană, modificări ale șelei turcești, accentuarea impresiunilor digitale, iar la copii dehiscenta suturilor. Totodată sînt observate eroziuni sau condensări osoase în evoluția meningeomelor și calcificări în unele gliome și metastaze craniene (Fig. 6)

Arteriografia cerebrală oferă informații fie prin caracterul vascularizației tumorii, fie prin acțiunea acesteia asupra dispoziției sistemului arterio-venos al creierului. De exemplu, glioblastomul se caracterizează printr-o vascularizație bogată, însă vasele au calibru neregulat, în timp ce în meningioame vasele tumorale sînt uniforme. În schimb, în astrocitoame (Fig. 7) și oligodendrogliome se pot vedea „goluri” vasculare limitate. Deplasările arterelor și venelor cerebrale se întîlnesc frecvent în evoluția tumorilor. De exemplu, deplasarea arterei cerebrale anterioare și a venelor profunde spre partea opusă se întîlnește în tumorile anterioare și tumorile temporo-parietale, în timp ce în tumorile posterioare, deplasarea arterei cerebrale anterioare este minimă în raport cu deplasarea vaselor profunde. De asemenea, o semnificație deosebită prezintă modificările sifonului carotidian, care în tumorile temporo-parietale este deplasat în sus și înainte, în timp ce ramurile sylviane sînt ridicate în tumorile temporale și coborîte în cele parietale. În tumorile anterioare, sînt descrise frecvent modificările sifonului carotidian precum și ale cerebrale anterioare și pericaloasei. În tumorile de ventriculi laterali, ca modificări angiografice s-au citat ridicarea segmentului distal al arterei sylviane cu disociația și comprimarea posterioară a segmentului intern, turtirea arterei cerebrale posterioare și deplasarea sa medială, îngroșarea arterei coroidiene anterioare cu prezența unei arborizații în partea sa distală, coborîrea și aplatizarea venei bazale a lui Rhosenthal în partea sa posterioară (Delandsheer, 1968). Și arteriografiile vertebrale oferă relații importante prin modificările suferite de trunchiul bazilar și arterele cerebeloase.



Fig. 6 Metastaze craniene.
Radiografie antero-posterioară și laterală.

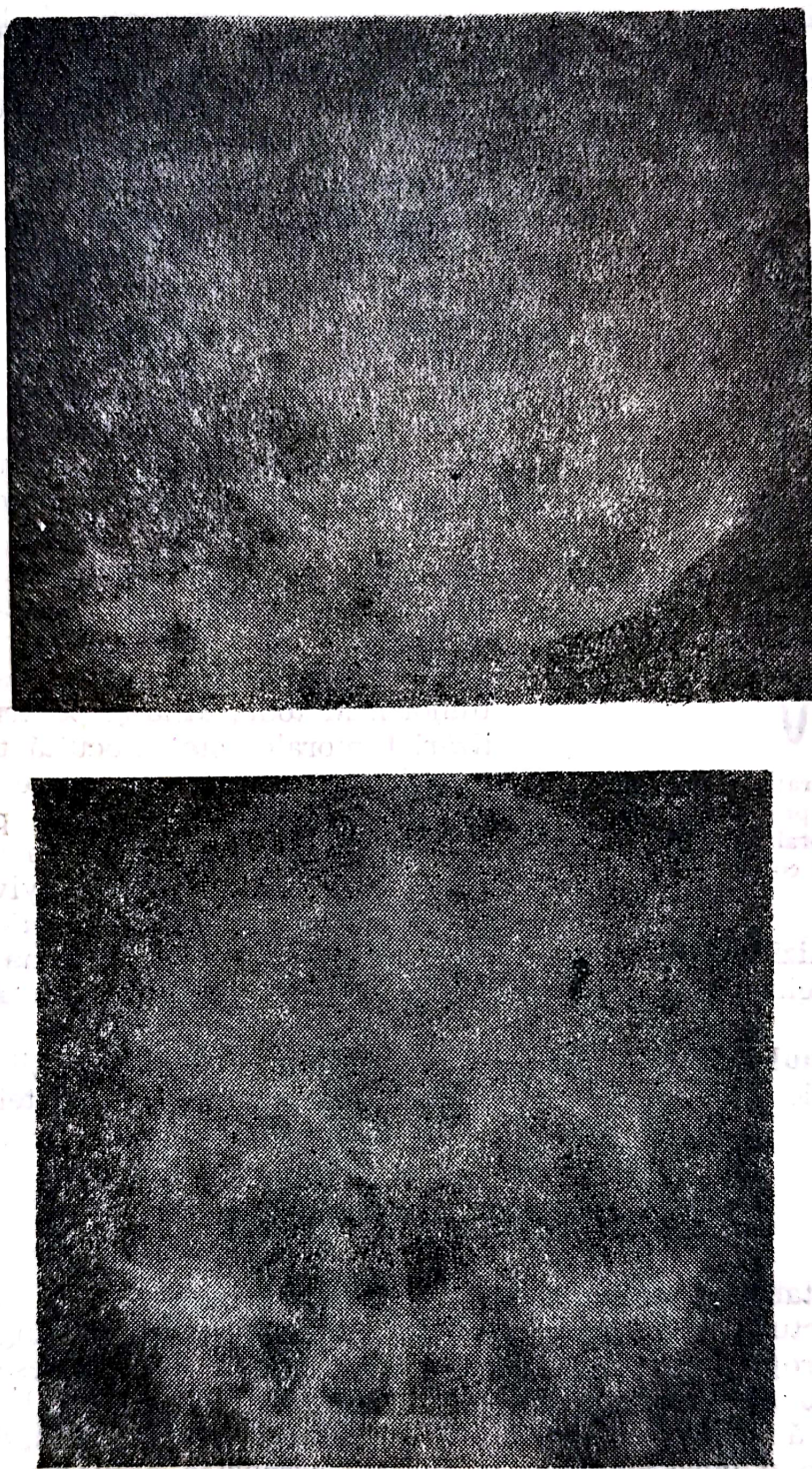


Fig. 7 Astrocitom

Angiografie laterală dreaptă: rețea vasculară patologică bogat anastomozată cu numeroase dilatări în regiunea temporală, umplerea precoce a unei vene cerebrale superficiale cu originea la nivelul procesului vascular.

Angiografie antero-posterioară dreaptă: rețea vasculară bogat anastomozată cu multiple dilatări în teritoriul grupului silvian. Ușoară dislocare contralaterală a cerebrale anterioare în treimea inferioară.

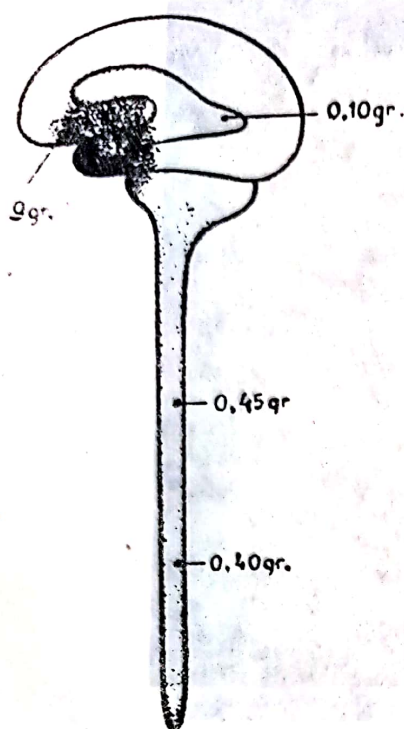


Fig. 8 Concentrația lichidului cefalorahidian în proteine într-un caz de gliom cerebral (după L. Ectors și colab.)

Pneumoencefalografia fracționată poate fi utilizată numai la cazurile fără simptome de hipertensiune intracraniană, pentru a evita producerea unui sindrom de angajare. Este utilă în tumorile de trunchi cerebral și unghi pontocerebelos.

Pneumoveniculografia se practică în serviciile de neurochirurgie, fiind valoroasă prin aportul său. Pneumoveniculografia cerebrală este deosebit de utilă pentru diagnosticul tumorilor temporale, parietale, frontale și occipitale. În tumorile ventriculilor laterali permite vizualizarea unor imagini radiologice semnificative: hidrocefalie, contur ventricular deformat, umpleri inegale etc. În tumorile ventriculului III, ventriculografia evidențiază atât hidrocefalia ventriculară cât și imaginea lacunară corespunzătoare tumorii. Metoda, utilă și pentru alte localizări tumorale este înlocuită treptat prin metodele moderne prezentate alăturat.

Iodoveniculografia se practică în special cu scopul de a studia ventriculele III—IV și apeductul lui Sylvius. Scanlan și House au introdus *mieloencefalografia*. Utilizând substanțe iodate se vizualizează cisterna unghiului ponto-cerebelos și a diverticului subarahnoidian al meatului auditiv intern.

Examenul lichidului cefalorahidian oferă unele informații dintre care o atenție orientativă se acordă creșterii concentrației de proteine (Fig. 8).

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

După stabilirea diagnosticului de tumoare cerebrală se impune aprecierea structurii histologice a procesului expansiv. Pe lângă tumorile cerebrale propriu-zise, vor fi luate în atenție și alte procese patologice cerebrale care determină simptome similare de focar și hipertensiune intracraniană. Cităm printre altele și *abcesul frontal*, secundar supurațiilor faciale și buco-maxilare și *abcesul cerebelos*, secundar supurațiilor otice. Uneori, abcesele se însoțesc de un sindrom febril cu leucocitoză și alterarea stării generale.

Dintre *parazitozele cerebrale* întâlnim cisticercoza, echinococoza și toxoplasmoza cerebrală, a căror caractere radiologice proprii sînt utile pentru diagnostic. Mai rar sînt semnalate *granuloamele cerebrale*, reprezentate de tuberculom și sifilom.

Sindromul de hipertensiune intracraniană mai poate fi determinat și de alte cauze decât cele tumorale, dintre care amintim meningitele subacute, encefalitele, accidentele cerebrovasculare etc.

TRATAMENT

Pentru reducerea edemului cerebral se administrează zilnic, în perfuzie, 500 ml de ser glucozat izotonic împreună cu 25 ml hidroclorid de cortizon și 75 unități A.C.T.H. În cazurile de hipertensiune intracraniană acută se aplică urée-manitol.

Singurul tratament satisfăcător este *exereza chirurgicală*, rezultatele și în acest caz fiind determinate de natura histologică, sediul și starea generală a bolnavului.

Radioterapia are o valoare discutabilă în special în glioblastoame. În schimb, meduloblastoamele, adenoamele hipofizare și pinealoamele reacționează uneori favorabil la acest tratament.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AHLSTROM, S., BRODFORSS, B., și CRANQVIST, S., „Acta radiologica”, 3, 6, 1965, 568—580.
2. ARSENI, C., NICULESCU, Șt., *Metastazele cerebrale, în Morfopatologia sistemului nervos*, Ed. Medicală, București, 1957.
3. ARSENI, C., SAMITCA, D. C., BOTEZ, M. I., *Elemente de diagnostic neuro-chirurgical*, Ed. Medicală, București, 1958.
4. ARSENI, C., CRISTIAN, K., TEREZI, A., ROMAN, I., GAGEA, A., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia”, XII, 3, 1967, p. 193—199.
5. ARSENI, C., ROMAN, I., CRISTIAN, K., TUDOR, D., TEREZI, A., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia”, XII, 2, 1967, 129—142.
6. ARSENI, C., HORVATH, L., MARETSIS, M., ROMAN, I., SOLOMONOVICI, A., „Rev. Roum., Neurol.”, 4, 4, 1967, 317—326.
7. ARSENI, C., DAVID, M., CHILIMAN, M., GLAVAN, I., MARETSIS, M., *Diagnostic neuro-oftalmologic*, Editura Medicală, București, 1967.
8. ARSENI, C., IONESCU, S., MARETSIS, M., DANAILA, L., „Rev., Roum., Endocrinol.”, 7, 281, 1970.
9. ARSENI, C., MARETSIS, M., NEDELCU, A., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia”, 16, 1971, 21, 109—116.
10. ARSENI, C., BOTEZ, M. I., *Tulburări viscero-vegetative și trofice în leziunile encefalice*, Editura Academiei, București, 1971.
11. ARSENI, C. și colab., *Procesele expansive intracraniene*, vol. I. Editura Academiei, București, 1973.

38. DEELEY, T. J., RICE EDWARDS, J. M., „The Lancet“ 1, 7554, 1968, 1209—1212.
39. DELANDSHEER, J. M., în *Encyclopédie medico-chirurgicale*, „Neurologie“, vol. III, 1968, 17355.
40. DELMAS-MARSALET, P., *Precis de Neurologie*, Ed. Maloine, Paris, 1968.
41. DIETRICH, J. și LOBE, J., „Radiologia diagnostică“, VII, 3, 289—293, 1966.
42. DREYFUS-BRISAC, C., FISCHGOLD, H. et CANALI, G., „Rev. Neurol.“, 1949, 81, 836—537.
43. DUMA, D., ȘOFLETEA, Al., *Neurologie*, Ed. Did. și Ped., București, 1968.
44. ESCOUROLLE, R., POIRIER, J., *Manuel élémentaire de neuro pathologie*, Ed. Masson, Paris, 1971.
45. FISH, V. I., MARSHALL, W. H. și DENARDO, G. L., „The american journal of roentgenology radiumtherapy and nuclear medicine“, 106, (4), 724—730, 1969.
46. HANDA, J. și colab., „The american journal of roentgenology radium therapy and nuclear medicine“, 106, (4), 708—723, 1969.
47. JÄNISCH, W., GÜTHERT, H., SCHREIBER, D., *Pathologie der Tumoren des Zentralnervensystems*, Ed. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1976.
48. KRASOVSKI, E. B., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia“, 4, 1958.
49. KREINDLER, A., VOICULESCU, V., *Neurologia*, Editura Acad. R.S.R., București, 1972.
50. KREINDLER, A., *Epilepsia*, Editura Acad. R.P.R., București, 1955.
51. LAPLANE, J., „Le revue du praticien“, 15, 10, 1965, 1205.
52. MANHEIMER, I. H., SCARCELLA, G., „Minerva Medica“ (Torino), 1961, 52, 267—272.
53. NELL, B., RUDERMAN, THOMAS, HALL, C. „Cancer“ (Philadelphia), 1965, 18, 3, 298—306.
54. OBLU, N., RUSU, M., STANCIU, A., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia“, XIII, 4, 1968, 323—332.
55. OLIVECRONA, TOMIS, *Handbuch R. Neurochirurgie*, IV, III, 1962.
56. PAILLAS, J. E. et col., „Neuro-chirurgie“, 12, 1966. 337—360.
57. PETIT-DUTAILLIS, D., THERESE, PLANIOL și PERTUISET, B., „Neurochirurgie“, 5, 4, 365—377, 1959.
58. PLANIOL, THERESE și SACHS, M., *Gammaencefalografia*, „Neurochirurgie“, 13, 1, 1967, 23—53.
59. PLANIOL, THERESE et OBERSON, R., „La presse Medicale“, 74, 8.
60. PLANIOL, THERESE., *Diagnostic des lésions intracrâniennes par les radio-isotopes*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1959.
61. POP, T., COLEA, A., „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia“, XIV, 5, 1969, 443—449.
62. RIEMENS, M. V., „Journal de médecine de Bordeaux“, 6, 1967.
63. SAGER, O., CINCĂ, I., CIOCOIU, V. FI, MARES, A., *Lobul temporal*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1970.
64. SIMIONESCU, M. D., *Aspectele anatomo-clinice ale metastazelor cerebrale*, Ed. Medicală, București, 1958.

COMPRESIUNILE MEDULARE

GENERALITAȚI

Capitolul cuprinde principalele procese patologice care, prin acțiunea lor asupra măduvei spinării, generează tulburări funcționale sau modificări structurale. Cauzele determinante ale compresiunilor medulare pot fi grupate în leziuni *intrarahidiene* sau *rahiidiene*.

Leziunile intrarahidiene sînt divizate în două grupuri mari: *tumorile medulare* și *procesele inflamatorii*.

Tumorile (Fig. 9) la rîndul lor sînt *intramedulare*, reprezentate cu deosebire de glioame, ependimoame și heman-gioame, și *extramedulare*. Ultimele cuprind tumorile *subdurale* (meningioame, neurinoame) și *extradurale* (glioame, sarcoame).

Procesele inflamatorii sub formă de arahnoidite, epidurite, pahimeningita cervicală etc.

Leziunile rahidiene se referă la traumatismele vertebro-medulare, tumorile vertebrale primitive, metastazele vertebrale (ale cancerului primitiv al rinichilor, prostatei, sînuului sau tiroidei), morbul lui Pott, hernia de disc, spondilartroza, malformațiile vertebrale etc.

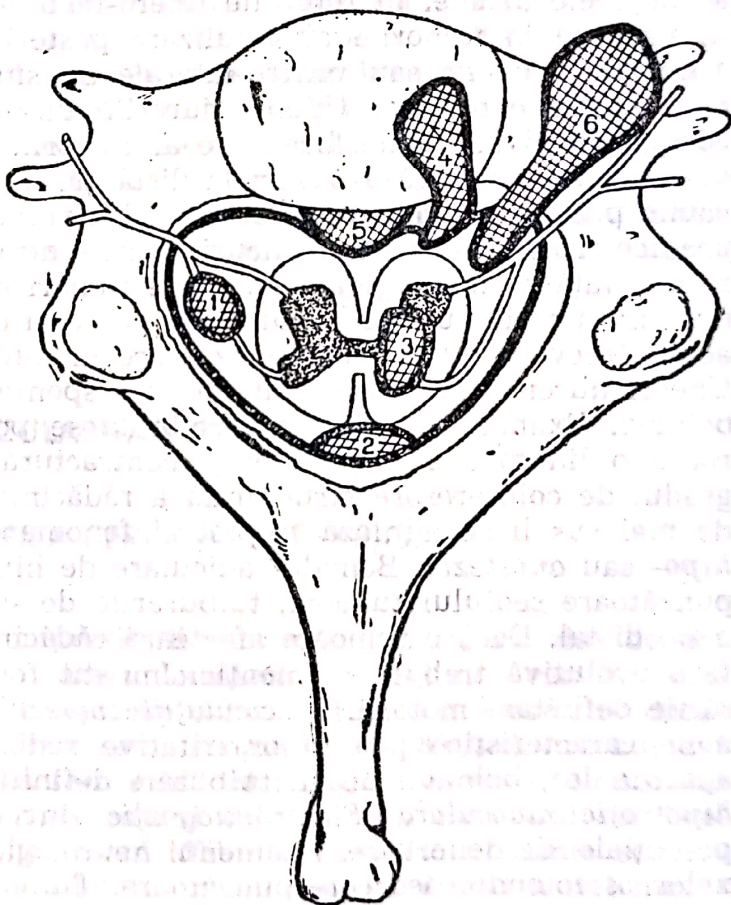


Fig. 9 Schematizarea diferitelor tipuri de compresiuni medulare (după Godlewski și Guyot)

- 1 — Neurinom latero-medular; 2 — Meningiom retro-medular;
3 — Tumoare intramedulară; 4 — Morbul lui Pott, cu abces care difuzează spre canalul rahidian; 5 — Tumoare epidurală; 6 — Tumoare în „bisac”.

SIMPTOMATOLOGIE GENERALĂ

Deoarece tumorile constituie cauza cea mai frecventă în producerea compresiunilor medulare vom descrie mai jos simptomatologia caracteristică unei tumori intrarahidiene extramedulare.

În evoluția tabloului clinic se disting trei faze. Prima, sau faza I-a, se caracterizează prin prezența semnelor lezionale de *tip radicular*. Subiectiv acuzele sînt sub formă de *parestezii* cu amorțeli, senzație de rece sau de cald. Paresteziile sînt citate între primele semne ale unei compresiuni. Aproximativ 50% din tumorile medulare au ca punct de plecare rădăcinile sau acționează asupra acestora, generînd *dureri de tip radicular*. Acestea debutează brusc, alteori insidios, cu o evoluție de luni sau chiar ani, realizînd tablouri clinice de nevralgii cervico-brahiale, intercostale, abdominale, lombo-sciatice etc. Durerile sînt precoce, localizate, fixe, tenace, se exacerbează la tuse, strănut, eforturi și nu cedează la antialgicele uzuale. În tumorile latero-medulare durerile sînt unilaterale, în timp ce în tumorile cu localizare posterioară acuzele sînt bilaterale. Tumorile ventrale sau ventro-laterale nu sînt însoțite de dureri în primele stadii evolutive. Uneori durerile din compresiunile medulare nu corespund nivelului de localizare al tumorii. Astfel, în tumorile cervico-dorsale, bolnavii acuză dureri la distanță, în membrele inferioare, explicabile prin comprimarea căilor senzitive spinale. În general, durerile sînt precoce și mai frecvente în neurinoamele dezvoltate din rădăcinile posterioare, față de meningioame sau alte tumori care afectează rădăcinile numai într-un stadiu mai evoluat. La percuția coloanei vertebrale, bolnavii acuză frecvent dureri corespunzătoare nivelului de localizare al tumorii. Uneori durerile vertebrale au caracter spontan, fiind semnalate de către bolnavi. Examinînd coloana vertebrală se poate observa în zona dureroasă o limitare a mișcărilor și contractură musculară. În funcție de gradul de cointeresare structurală a rădăcinilor posterioare, simptomelor de mai sus li se aliniază treptat și fenomene radiculare sub formă de *hipo-* sau *anestezie*. Benzile radiculare de *hipo-* sau *anestezie* sînt corespunzătoare sediului tumorii, tulburările de sensibilitate fiind mai exprimate distal. Dacă o tumoare afectează rădăcinile anterioare, tot în prima fază evolutivă trebuie să menționăm atît formele iritative cît și tulburările deficitare motorii. *Fasciculațiile musculare* și *crampele* sînt simptomele caracteristice proceselor iritative radiculare. La scurt timp după apariția lor, bolnavii acuză tulburări definitive sub formă de *pareze* și *hipotrofie musculară*. *Electromiografic* sînt decelate, în stadii precoce, potențiale de denervare. Examenul neurologic evidențiază abolirea reflexelor osteotendinoase corespunzătoare. Tulburările motorii, descrise mai sus, relativ rar întîlnite, sînt semnalate în compresiunile rădăcinilor care participă la formarea plexurilor cervico-brahial sau lombo-sacrat.

În a doua treaptă evolutivă sau faza II-a, tabloul clinic este dominat de o simptomatologie senzitivo-motorie care în linii generale se poate încadra în **sindromul Brown-Sequard**, determinat de hemisecțiunea mă-

duvei. La examenul neurologic obiectiv se constată sublezional *tulburări de sensibilitate profundă homolaterale și tulburări de sensibilitate superficială contralaterale*. Din punct de vedere motor este semnalată o *monopareză* sau o *monoplegie crurală homolaterală* tumorii. Dacă procesul compresiv se află la nivelul măduvei cervicale, sindromul Brown-Sequard va lua aspectul unei hemipareze sau hemiplegii cu tulburări de sensibilitate corespunzătoare.

Faza III-a de compresiune medulară totală se caracterizează printr-o *parapareză sau paraplegie spastică* cu reflexe osteotendinoase vii și reflexe cutanate abdominale abolite. Semnul lui Babinski și alte semne piramidale patologice sînt prezente. *Tulburările de sensibilitate sînt globale*, limita lor superioară fiind corespunzătoare limitei superioare a leziunii medulare. Limita inferioară a leziunii ar corespunde zonei cutanate pînă la care se pot declanșa reflexele de automatism medular. *Tulburările sfinteriene* sînt frecvente în procesele patologice lombo-sacrate. Ele sînt semnalate în tumorile medulare, indiferent de nivelul localizării, fiind explicate prin întreruperea căilor ascendente sau descendente care conectează centrii sfinterieni din măduva lombo-sacrată cu structurile encefalice. Dintre tulburările sfinteriene subliniem micțiunile urgente sau retenția de urină apărută precoce și mai rar incontinența de fecale. Se apreciază că tulburările sfinteriene sînt mult mai frecvente în tumorile extramedulare față de cele intramedulare. De asemeni, sînt importante *tulburările circulatorii și trofice* (edem, cianoză, hipertermie, escare). Dacă nu se intervine la timp, într-o fază terminală contractura diminuează, reflexele osteotendinoase se abolesc, apar infecții urinare și suprainfectarea escarelor.

PARTICULARITĂȚI REGIONALE

COMPRESIUNEA CERVICALĂ SUPERIOARĂ

Primele simptome ale compresiunii cervicale superioare sînt de ordin subiectiv. Bolnavii acuză *dureri*, localizate în regiunea cervico-occipitală, care se exacerbează la mișcările capului. Examenul obiectiv decelează zone de *hipo- sau anestezie sublezională* la 70—80% dintre bolnavi și *tulburări de sensibilitate în teritoriul cutanat al ramurii oftalmice*. Se știe că nucleul senzitiv al trigemenului coboară din trunchiul cerebral pînă în măduva cervicală superioară. Fibrele nervului oftalmic se termină în partea inferioară a nucleului trigeminal, explicînd astfel mecanismul de producere al tulburărilor de sensibilitate din teritoriul cutanat al primei ramuri trigeminale.

O tumoră medulară situată deasupra umflăturii cervicale va realiza, în perioada de stare, un deficit motor sub formă de *tetrapareză sau tetraplegie* în 40—50% din cazuri. În compresiunile cervicale cu locali-

zare laterală, inițial se observă un sindrom Brown-Sequard cu hemipareză sau hemiplegie. Datorită compresiunii asupra ramurii externe a nervului spinal se produce o *pareză a mușchilor sterno-cleido-mastoidian și trapez*. Dacă este comprimat nervul frenic apare *pareza diafragmului*, în timp ce, în lezarea fibrelor aferente ale centrului cilio-spinal se realizează un *sindrom Claude Bernard-Horner*. Acțiunea procesului compresiv asupra bulbului explică tulburările inconstante de *degluțiție, respirație, termoreglare, puls și tensiune arterială*.

COMPRESIUNEA CERVICALĂ INFERIOARĂ

Tumorile cervico-dorsale se dezvoltă între C_5 — D_1 și debutează în majoritatea cazurilor cu *dureri cervico-brahiale de tip radicular*. La examenul sensibilității obiective se întâlnesc *benzi radiculare de hipo- sau anestezie*, în funcție de stadiul evolutiv. În timp, *tulburările de sensibilitate sublezionale vor fi globale. Parezele sau paraliziiile din compresiunile cervicale sînt simptome frecvent întâlnite*. Inițial se dezvoltă o *pareză sau o paralizie de plex brahial*, care numai excepțional poate fi bilaterală. În funcție de localizarea tumorii, paraliziiile de plex brahial sînt de tip superior (C_5 — C_6), mijlociu (C_7) sau inferior (C_8 — D_1). Aceste paralizii se însoțesc de atrofii musculare și abolirea reflexelor osteotendinoase. După coafectarea măduvei spinării, tulburările motorii îmbracă, în general, aspectul de tetrapareză sau tetraplegie spastică. Modalitatea evolutivă în „U“ a paraliziiilor de origine cervicală este consemnată de majoritatea autorilor. Inițial, paralizia interesează membrul superior homolateral tumorii. Compresiunea asupra măduvei spinării completează tabloul cu paralizia membrului inferior de aceeași parte cu tumoarea, urmată de paralizia membrului inferior opus. Ultimul va fi prins membrul superior heterolateral tumorii. *Sindromul Claude Bernard-Horner* cu mioză, enoftalmie și îngustarea fantei palpebrale este de o reală valoare localizatorie.

COMPRESIUNEA DORSALĂ

Inițial bolnavii acuză *dureri*, atît spontane cît și la percuția coloanei vertebrale, corespunzătoare nivelului tumorii. Iradierea durerilor de-a lungul rădăcinilor în faza incipientă este unilaterală, apoi bilaterală. Durerile radiculare iradiază spre abdomen, realizînd ceea ce se cunoaște sub denumirea de „*dureri în centură*“. Surde la început, ele devin treptat intense, fiind exacerbate la eforturi și în timpul nopții. În ortostațiune și mers, intensitatea durerilor scade. La examenul obiectiv al sensibilității se constată deseori o *bandă de hipoestezie sau anestezie*, considerată ca un semn valoros de localizare. Și în tumorile dorsale, dacă nu

se intervine, tulburările de sensibilitate sînt în final sub formă de hipo- sau anestezie sublezională, limita superioară a anesteziei indicînd sediul superior al tumorii. După luni sau chiar ani se dezvoltă treptat fenomene paretice sub formă de *mono-* sau *parapareză*. Aceste tulburări evoluează spre paraplegie spastică. Desigur, modificările de mai sus, pot fi oprite în evoluția lor prin intervențiile neuro-chirurgicale. *Reflexele osteotendinoase* sînt exagerate uni sau bilateral la membrele inferioare, ele fiind abolite numai în stadii avansate de paraplegie finală flască. *Reflexele cutanate abdominale* sînt abolite în zona afectată. În procesele compresive din regiunea dorsală, o valoare localizatorie revine *tulburărilor vasomotorii* explicate prin cointeresarea tractului intermedio-lateral. Cu ajutorul probei Minor se pot face aprecieri asupra sudației, care furnizează cele mai importante relații. Tulburările pilomotorii și colorația tegumentelor nu sînt semnificative.

COMPRESIUNEA LOMBARĂ

Faza radiculară, cu *dureri* și *benzi de hipo-* sau *anestezie* corespunzătoare regiunii lombare este urmată de *tulburări motorii* manifestate prin *parapareză* sau paraplegie în general spastică. Se remarcă în compresiunile lombare o paralizie flască a mușchilor quadriceps, cu abolirea reflexelor rotuliene. *Reflexele ahiliene* și *medioplantare* sînt exagerate. Semnul lui Babinski este prezent bilateral.

COMPRESIUNEA SACRATĂ

Pe lângă *fenomenele radiculare*, descrise și la alte localizări, compresiunea regiunii sacrate realizează un tablou clinic dominat de o *paraplegie flască* cu areflexie osteotendinoasă. *Tulburările sfincteriene* sînt deosebit de exprimate.

COMPRESIUNEA COZII DE CAL

Evoluează inițial numai cu *acuze dureroase* care în timp sînt urmate de tulburări de sensibilitate obiectivă genito-crurală „în șea”. *Motilitatea este afectată* în sensul constituirii treptate a unei paraplegii cu hipotonie musculară marcantă și amiotrofii. *Reflexele osteotendinoase* la membrele inferioare și *reflexul crural* sînt abolite. Toți autorii consemnează importante *tulburări genito-urinare*.

DETALII CLINICO-ETIOLOGICE

Subliniem mai jos unele particularități clinico-etiologice, necesare pentru o mai bună orientare în stabilirea diagnosticului de compresiune medulară.

Există un acord unanim în ceea ce privește rolul tumorilor în raport cu alte cauze citate mai sus. Se admite că aproximativ 20% dintre tumorile sistemului nervos sînt localizate în coloana vertebrală și canalul rahidian, intra- sau extramedular. După C. Arseni 25% dintre tumori sînt intramedulare, 50% extramedulare intradurale și 25% extradurale. *Tumorile intramedulare* sînt în general *gliome*. Dintre ele, forma histologică cea mai frecvent întîlnită este ependimomul, tumoare benignă enucleabilă, care reprezintă circa 50% din tumorile intramedulare. Acesta se localizează de preferință în măduva cervicală sau în conul terminal. Tumoarea se extinde la 1—3 segmente medulare și mai rar la 7—8. Evoluția este lentă, uneori cu remisiuni, avînd o durată de 5—10 ani și chiar mai mult. Clinic, localizările cervicale se exteriorizează prin dureri radiculare, tulburări ale sensibilității obiective, de tip siringomielic, amiotrofii la nivelul membrelor superioare și alte simptome caracteristice regiunii cervicale. Dacă tumoarea este localizată la nivelul conului terminal și a cozii de cal predomină radiculgiile lombo-sciatice, retenția de urină și modificările radiologice. Dintre tumorile intramedulare mai amintim hemangioblastomul, spongioblastomul, glioblastomul multiform, meduloblastomul etc. Mai rar, intramedular, sînt citate lipoame, chisturi teratoide etc. Dintre *tumorile extramedulare* subliniem importanța neurinoamelor, meningioamelor și tumorilor vasculare. *Neurinoamele* reprezintă 30—40% din tumorile extramedulare, fiind observate în egală măsură la bărbați și femei. Deși nu arată vreo preferință regională, totuși amintim statistica publicată de Gauthier—Smith (citați de A. Kreindler), care au stabilit localizări toracale în 38% din cazuri, cervicale la 32% și lombo-sacrate la 29%. *Neurinoamele* se dezvoltă mai frecvent din rădăcinile posterioare. O treime dintre ele sînt localizate extrarahidian și se dezvoltă în bisac, la nivelul găurii de conjugare. Datorită acestor localizări, la examenele radiologice simple se constată lărgirea găurii de conjugare, alături de alte simptome: leziuni costale, erodarea corpului vertebral și pediculilor, lărgirea distanței interpediculare. Mielografia cu lipiodol evidențiază tumoarea în peste 60% din cazuri. Clinic neurinoamele se încadrează în tablourile prezentate mai sus ca model de compresiune medulară. *Meningioamele* ca incidență sînt sensibil apropiate de neurinoame. Semnalăm că meningioamele sînt aproximativ de șase ori mai frecvente la femei față de bărbați. Localizarea lor preferențială este în regiunea toracală (cca 70%), urmată de regiunea cervicală (27%). În regiunea lombo-sacrată, meningioamele se dezvoltă foarte rar (1—2%). Fiind tumori benigne, evoluția lor este de durată (1—5—10 ani). *Tumorile vasculare* sînt deosebit de variate fiind întîlnite hemangioendotelioame, hemangioblastoame sau simple varicozități și teleangiectazii. Dilatațiile

vasculare de tip „cirsoid“ sau „serpentin“ sînt bine cunoscute. Modificările vasculare se localizează de preferință în regiunea lombo-sacrată. Ele evoluează uneori în puseuri, tulburările de sensibilitate nu sînt sistematizate iar tulburările motorii evidențiază o simptomatologie piramidală asociată cu simptome de neuron motor periferic. Proba Queckenstedt-Stookey este negativă, în schimb se constată imaginea mielografică caracterizată prin benzi transparente cu traiect sinuos. Restul tumorilor extramedulare nu prezintă un interes deosebit datorită rarității lor. În schimb, trebuie să cităm tot aici arahnoiditele spinale care, prin chisturile arahnoidiene, realizează tablouri de compresie medulară greu de diagnosticat. Imaginea mielografică în formă de „ciorchine de strugur“ este caracteristică. Importanță se acordă și epiduritelor și pahimeningitei cervicale. *Leziunile rahidiene* sînt responsabile de un important număr de procese compresive medulare. Dintre *tumorile vertebrale* primare cităm mielomul, cordonul și sarcomul, ca forme maligne, și hemangiomul, osteomul, lipomul ș.a., ca procese benigne. Dintre acestea subliniem hemangiomul vertebral, care realizează un tablou dominat de dureri radiculare, mai rar tulburări motorii, iar radiologic apare aspectul de „fa-gure“ cu ștergerea trabeculelor orizontale și condensarea celor verticale. *Metastazele vertebrale* se caracterizează prin intensitatea durerilor și uneori instalarea bruscă a unei paraplegii datorită atît prăbușirii vertebrei invadate cît și tulburărilor circulatorii. Radiologic în metastazele vertebrale se evidențiază zone osteolitice în corpii vertebrali, apofizele transverse și spinoase, pediculii vertebrali etc. În metastazele cancerului prostatic se observă zone vertebrale de condensare. Pe lîngă tumorile primitive și metastazele vertebrale, comprimarea medulară se realizează prin numeroase alte cauze pe care le prezentăm succint. *Traumatismele vertebro-medulare* se instalează brusc, tabloul clinic fiind dominat de o paraplegie flască. Examenul radiologic stabilește nivelul și caracterul traumatismului. *Morbul lui Pott* se întîlnește în ultima perioadă mai rar. Durerile spontane sau provocate, rigiditatea coloanei, cifoza, parapareza sau paraplegia, îngustarea spațiului intervertebral și eventual „fusul paravertebral“ caracterizează tabloul. O atenție deosebită se acordă rolului ce revine *spondilartrozei* și cu deosebire *herniei de disc* în compresiunile medulare. În sfîrșit, mai cităm *hemopatiile maligne*, *spondilitele infecțioase* și *echinococoză*.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Fără a detalia, se impune să subliniem importanța stabilirii diagnosticului diferențial dintre compresiunile medulare și unele boli ale sistemului nervos. În această ordine de idei, un loc important revine bolilor sistemului nervos periferic dintre care amintim poliradiculonevritele, nevralgia cervico-brahială, lombo-sciatica, paraliziiile nervilor periferici etc. Scleroza în plăci, degenerescențele spino-cerebeloase, tabesul, sclero-

za laterală amiotrofică, siringomielia, hematomielia, infarctul medular, mielozile funiculare, mielita necrotică subacută (mielomalacia angioidis-genetică) a lui Foix și Alajouanine ș.a. sînt principalele boli care trebuie excluse.

INVESTIGAȚII PARACLINICE

Examenul lichidului cefalorahidian se face în principiu după ce a fost eliminat diagnosticul de morbul lui Pott și s-a exclus posibilitatea existenței unui sindrom de hipertensiune intracraniană. Se impune deci examenul fundului de ochi înaintea executării puncției lombare. În principiu, sublezional, tensiunea lichidului cefalorahidian, determinată cu manometrul Claude, este scăzută sub 25 cm, în poziție șezîndă, și sub 15 cm, în decubit lateral. Permeabilitatea spațiului subarahnoidian se explorează prin proba Queckenstedt-Stookey. Dacă spațiul subarahnoidian este liber, compresiunea jugularelor determină creșterea rapidă a tensiunii, în schimb un blocaj total nu permite creșterea sa. Această observație are deosebită valoare atît pentru a suspiciiona un proces compresiv,

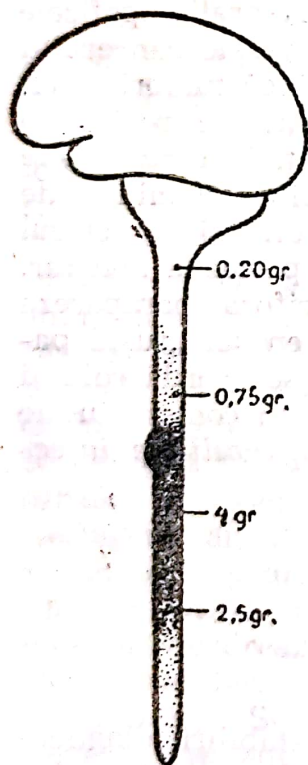


Fig. 10. Concentrația lichidului cefalorahidian în proteine într-un caz de meningiom extramedular, (după L. Ectors și colab.)

cît și pentru a exclude alte cauze determinante ale manifestărilor clinice în care blocajul circulației lichidiene nu este semnalat (de exemplu scleroza în plăci, poliradiculonevritele etc.). Dacă blocajul este incomplet se poate observa, tot cu ajutorul probei lui Queckenstedt-Stookey, ascensiunea lentă și sacadată, sau mai rar normală, a indicatorului manometric, în schimb coborîrea sa este foarte lentă. Există și posibilitatea ca, în blocajele parțiale, acul să nu mai revină la poziția avută înainte de compresiunea jugularelor. În lichidul cefalorahidian se constată o disociație proteinocitologică. (Fig. 10). Proteinele lichidiene cresc la valori de 0,50—2,00 gr‰ și uneori chiar mai mult, în timp ce elementele celulare sînt în limite normale. Lichidul cefalorahidian se coagulează spontan și uneori este xantocromic, constituind sindromul Froin. Se știe că disociația proteinocitologică se întîlnește și în alte boli, dintre care amintim poliradiculonevrita benignă Guillain Barré, arahnoiditele, mielita necrotică subacută, neuropatiile amiloide etc.

Examenul radiologic se referă atît la radiografiile simple cît și la utilizarea unor substanțe de contrast. *Radiografiile simple* ale coloanei vertebrale se fac din față, profil și 3/4. Ele sînt utile pentru evidențierea unor procese vertebrale tumorale, (fig.



Fig. 11 Meningiom vertebral



Fig. 12 Mielografie descendentă
compresiune medulară.



Fig. 13 Mielografie descendentă:
tumoare intramedulară



Fig. 14 Mielografie descendentă:
compresiune extramedulară.

11) traumatică, infecțioasă etc. *Mielografia* cu lipiodol sau alte substanțe de contrast este deosebit de utilă. Injectarea substanței se face pe cale suboccipitală sau lombară. Cu ajutorul unei mese basculante, scurgerea lipiodolului poate fi urmărită de-a lungul coloanei vertebrale. Prezența unui proces în canalul rahidian determină un stop total, (fig. 12), sau parțial, definitiv sau temporar. În tumorile intramedulare (fig. 13), lipiodolul se oprește sub forma unui fus, depunându-se în două coloane laterale. În tumorile extramedulare și intramedulare, lipiodolul se oprește în formă de cupolă sau cioc de flaut (fig. 14). În tumorile extramedulare și arahnoiditele spinale, lipiodolul se dispersează în picături. *Mielografia* gazoasă oferă rezultate cu deosebire în diagnosticul herniei de disc.

DIAGNOSTIC POZITIV

O privire de ansamblu asupra compresiunilor medulare, cu deosebire lente, permite să reținem un tablou clinic caracterizat în esență printr-un *sindrom lezional radicular*, cu dureri, hipo- sau anestezie și paralizii de tip periferic, și un *sindrom sublezional cordonal*, cu semne piramidale, tulburări de sensibilitate cu nivel, tulburări sfincteriene și manifestări trofice. Examenul lichidului cefalorahidian arată, la proba Queckenstedt-Stookey, un *blocaj parțial* sau *total*. În lichid, se constată o *disociație albuminocitologică*. *Radiografiile simple* sînt valoroase pentru procesele vertebrale, în timp ce *mielografia* cu lipiodol este utilă pentru diagnosticul tumorilor intracanaliculare.

TRATAMENT

O parte din tumorile medulare (meningioamele, neurinoamele, ependimoamele, lipoamele ș.a.) beneficiază de tratament neurochirurgical, cu rezultate optime. Pentru unele tumori după extirparea totală sau parțială se fac indicații de radioterapie. Este în curs de dezvoltare, cu rezultate promițătoare, chimio- și imunoterapia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ARSENI, C., *Tumorile medulare*, în *Neurologia*, vol. II, Ed. Medicală, București, 1957, 829—853.
2. ARSENI, C., SAMITCA, D. C., BOTEZ, M. I., *Elemente de diagnostic neurochirurgical*, Ed. Medicală, București, 1958.
3. ARSENI, C., CONSTANTINESCU, AL. I., MARETSIS, M., *Semiologie neurochirurgicală*, Ed. did. și ped., București.

4. BAGDASAR, D., ARSENI, C., *Traité de neurochirurgie*, Ed. Acad. R.P.R., București, 1951.
5. BANNISTER, R., *Clinical Neurology*, Oxford University Press, 1978.
6. BODECHTEL, G., *Diagnostic différentiel des maladies neurologiques*, Ed. Doin, Paris, 1965.
7. CALCAIANU, G., STOICA, I., *Electroencefalografie și electromiografie*, Ed. Medicală, București, 1963.
8. CAMBIER, J., MASSON, M., *Abrégé de Neurologie*, Ed. Masson, Paris, 1972.
9. CASTAIGNE, P., CAMBIER, J., CATHALA, H. P., ESCOUROLLE, R., BRUNET, P., PIERROT—DESEILLIGUY, E., *Les myoclonies spinales*. Le journal des Agrégés — „J.A.G.“, 2, 3—4, 1969.
10. CÂMPEANU, E., ARGINTARU, D., LAKATOS, A., MAREȘ, V., ȘERBAN, M., *Neurologie clinică*, vol. I., Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1979.
11. DELMAS-MARSALET, P., *Precis de Neurologie*, Ed. Maloine, Paris, 1968.
12. DUMA, D., ȘOFLETEA, AL., *Neurologie*, Ed. did. și ped., București, 1968.
13. ESCOUROLLE, R., POIRIER, J., *Manuel élémentaire de neuropathologie*, Ed. Masson, Paris, 1971.
14. IANISCH, W., GUTHERT, H., SCHREIBER, D., *Pathologie der Tumoren des Zentralnervensystems*, Ed. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena, 1976.
15. LAPLANE, D., DUCLOS, H., *Syringomyélie*, „Rev. Prot.“, 1971, 21, 11.
16. LHERMITTE, F., MAMO, H., *Système nerveux et muscles*, Ed. Flammarion, Paris, 1973.
17. MINCIU, E., *Patologia cerebrală*, Lit. I. M. Timișoara, 1979.
18. OLIVECRONA — TOMIS, *Handbuch R. Neurochirurgie*, IV., III, 1962.
19. PAILLAS, J. E., SERRATRICE, G., LEGRE, J., *Le tumeurs primitives du rachis*, Ed. Masson, Paris, 1963.
20. PENDEFUNDA, GH., NEMȚEANU, E., ȘTEFANACHE, FELICIA, *Semilogie neurologică*, Ed. Medicală, București, 1978.
21. ȘOFLETEA, AL., *Neurologie clinică*, Ed. Medicală, București, 1967, 466—468.
22. URECHIA, C. I., BUMBĂCESCU, M., *Sur deux cas d'Amyotrophies Syphilitiques*, „Archives Internationales de Neurologie“, Ed. Medicales, Paris, 1936.

ENCEFALITELE ȘI ENCEFALOMIELITELE

1. DEFINIȚIA

Encefalitele și encefalomielitele sînt *neuroinfecții*, de etiologie variată, în care se constituie în sistemul nervos central, prin agresiune directă ori mecanism imuno-alergic, un *substrat morfolezional inflamator*, cu expresie clinică polimorfă și evoluție de obicei gravă.

Din această definiție se remarcă două criterii esențiale: *etiologia infecțioasă* și *natura inflamatorie* a leziunilor anatomo-patologice. Ambele criterii trebuie discutate.

Într-o accepțiune largă, *etiologia infecțioasă* include, pe lângă agenții virali, și alte microorganisme (Drăgănescu, St. și Petrescu, Ar. — 1959); cu o semnificație restrînsă, ea se referă numai la agenții virali (Taindel, C. și Predescu, I. — 1975).

La rîndul său, *procesul inflamator* poate fi determinat nu numai de cauze infecțioase ci și de condiții neinfecțioase. Este exemplificatoare „*encefalomielita alergică experimentală*“, care se obține la animal prin administrarea unei emulsii sterile de creier (proteină bazică a mielinei), asociată cu adjuvant Freund (bacili Koch omoriți prin căldură într-o suspensie de ulei de parafină și lanolină) (Alvord, E. C. jr. — 1970).

De ajustările de detaliu menționate trebuie să se țină seama în înțelegerea unor discordanțe de opinii privitoare la definiția encefalitelor și encefalomielitei.

2. TERMINOLOGIA

În sens terminologic, *encefalitele și encefalomielitele* reprezintă acele neuroinfecții care afectează parenchimul nervos central: *encefalită* (encefal), *encefalită de trunchi cerebral* (trunchi cerebral), *cerebelită* (cerebel), *rombencefalită* (rombencefal), *encefalomielită* sau *nevaxită* (encefal și măduvă) (Drăgănescu, St. și Petrescu, Ar. — 1959).

În fapt, aceste afecțiuni sînt fie mai extinse, implicînd concomitent meningele, — *meningoencefalită*, *meningoencefalomielită*; parenchimul nervos periferic, — *encefalomielopoliiradiculonevrită*; sau alte viscere — *uveonevaxită*, *encefalomiocardită*; fie mai restrînse, interesînd numai măduva spinării — *mielită*.

3. SISTEMATIZAREA

După criteriul etiologic, se sistematizează în două grupe principale: *encefalite și encefalomielite virotice* și *encefalite și encefalomielite determinate de alte microorganisme* (bacterii, rickettsii, spirochete, protozoare, metazoare, ciuperci) (Angelescu, M. — 1960).

ENCEFALITELE ȘI ENCEFALOMIELELE VIROTICE

DESCRIȚIA GENERALĂ: CADRUL SINDROMOLOGIC COMUN

Sînt cauzate de diverse virusuri, cu acțiune neurotropă complexă; comportă un substrat morfopatologic specificat. prin alterații inflamatorii, și un tablou clinic eterogen.

1. ETIOLOGIA

Cuprinde *virusuri identificate*: rabia, poliomielita anterioară acută, panencefalita sezonieră etc., și *virusuri neidentificate*: encefalita letargică, scleroza în plăci etc.

Se apreciază că în mai bine de 50% din cazuri, investigația etiologică rămîne negativă (virusuri neidentificate).

Ambele grupe includ *virusuri lente*, care determină, după o perioadă de incubație foarte lungă (luni sau ani), neuroinfecții cu evoluție progresiv agravantă, subacută sau cronică (Predescu, I. — 1975): boala Creutzfeldt—Jakob, scleroza în plăci, leucoencefalopatia progresivă multifocală, panencefalita sclerozantă subacută Van Bogaert.

2. EPIDEMIOLOGIA

1. **Modul de apariție.** După modul de apariție, encefalitele și encefalomielitele se disting în *epidemice* (poliomielita anterioară acută, encefalitele din bolile infecțioase eruptive) și *sporadice* (rabia, encefalitele sporadice ale copilăriei etc.).

2. **Factorul geografic** are uneori semnificație: encefalita japoneză, encefalitele americane etc.

3. Sezonul poate deține un rol favorizant: *anotimpul rece* (encefalita letargică), *sezonul de primăvară-vară* (panencefalita sezonieră) etc.

4. *Sursa de infecție* este constituită de *omul bolnav* (poliomielita anterioară acută, encefalitele din bolile infecțioase ale copilăriei) sau de *animale* (rabia, panencefalitele); în unele cazuri *nu se cunoaște* (encefalita letargică).

5. *Modul de transmitere*. Se realizează *direct* (encefalitele din bolile infecțioase ale copilăriei) și *indirect* (panencefalitele transmise prin artropode); nu rareori rămâne *neprecizat* (encefalita letargică, encefalitele primitive ale copilăriei).

6. *Calea de transmitere*. Se distinge în *aeriană* (encefalitele din bolile infecțioase eruptive), *digestivă* (poliomielita anterioară acută), *contact direct* (rabia, encefalita vaccinală) și prin *agent vector* (panencefalitele transmise prin artropode); în unele encefalite și encefalomielite, *nu este elucidată*.

7. *Alți factori epidemiologici* se referă la vîrstă, sex etc. Ei variază considerabil în funcție de tipul clinic în cauză.

Mecanismul general se deosebește de *mecanismele particulare*, în patogeniza encefalitelor și encefalomielitelor virotice.

3. PATOGENEZA

1. *Mecanismul general* separă *encefalitele și encefalomielitele primitive de encefalitele și encefalomielitele secundare*.

a. *Encefalitele și encefalomielitele primitive* reprezintă afecțiuni independente, determinate de infecția primordială și obligatorie a sistemului nervos: rabia, encefalita letargică, panencefalitele transmise prin artropode.

b. *Encefalitele și encefalomielitele secundare* constituie complicații, care exprimă infecția consecutivă și ocazională a sistemului nervos în anumite viroze generale: poliomielita anterioară acută, encefalitele din bolile infecțioase eruptive și neeruptive.

2. *Mecanismele particulare*. În cadrul patogenizei generale (primitivă sau secundară) apar două *mecanisme particulare*: a. *atac viral direct* (encefalitele primitive, encefalitele secundare din virozele neeruptive) și b. *reacție neuroalergică* (scleroza în plăci, encefalitele secundare din virozele eruptive).

4. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Se caracterizează prin leziuni ce interesează *meningele moale și parenchimul nervos central*.

4.1. MENINGELE MOALE

Se constată congestie, edem, infiltrate perivenulare și difuze cu celule mononucleare (celule de tip limfoid și plasmocite) la nivelul leptomeningelui, atât pe suprafața creierului cât și pe aceea a măduvei spinării. Lichidul cefalorahidian este clar.

4.2. PARENCHIMUL NERVOS CENTRAL

1. **Natura substratului morfolopatologic.** Este indicată de *leziunile inflamatorii vasculare*. Se mai adaugă constant *alterații degenerative neuronale* și *modificări reactive gliale*, inconstant *necroză*.

a. *Leziunile inflamatorii vasculare* constau în congestie, edem, infiltrate perivenulare, cu celule de tip limfoid și plasmocite (Fig. 15).

b. *Alterările degenerative neuronale* pot interesa *substanța cenușie* și *substanța albă*.

— În *substanța cenușie*, perikarionii prezintă alterații de *boală celulară acută* (tumefiere, tigroliză, situare excentrică a nucleului, neurofagie) și *boală celulară cronică* (ratatinare); uneori se evidențiază *incluzii intranucleare* (caracteristice infecțiilor virotice) (Drăgănescu, Șt. și colab. — 1962).

— În *substanța albă*, prelungirile axonice își pierd teaca de mielină, *demielinizare*, *leziune demielinizantă* sau *mielino-clazie*, dar își conservă filamentul axial, *disociație mielino-axonală*.

c. *Modificările reactive gliale* constau în hiperplazie, mobilizare și metamorfoză macrofagică a microgliei (înglobează și îndepărtează resturile tisulare); proliferare cu mobilizare sau, dimpotrivă, dispariție a oligodendrogliei; hiperplazie și mobilizare a astrogliei fibroase (transformă cicatricial leziunea prin scleroză glială).

d. *Necroza* survine ocazional, producând dezințegrarea completă a texturii nervoase.



Fig. 15 Encefalomielită diseminată acută. Infiltrat perivenular masiv cu celule de tip limfoid în substanța albă a lobului temporal. Col. Nissl. Oc. 5. Ob. 12.

2. *Topografia (tisulară) a substratului morfopatologic.* Procesul lezional poate interesa preferențial substanța cenușie, substanța albă și substanța cenușie concomitent cu substanța albă.

a. *Substanța cenușie* este lezată în *polioencefalită* și *polioencefalomielită* (*polionevraxită*) (*encefalita letargică*, *poliomielita anterioară acută*, *boala Creutzfeldt-Jakob* etc.).

b. *Substanța albă.* Afectarea substanței albe se constată în *leucoencefalită* (*encefalită demielinizantă*) și *leucoencefalomielită* (*encefalomielită demielinizantă* sau *leuconevraxită*) (*scleroza în plăci*, *encefalitele din bolile infecțioase eruptive* etc.).

c. *Substanța cenușie concomitent cu substanța albă.* Un substrat morfolezional extins se constituie în *panencefalită*, *panencefalomielită* (*pannevraxită*) (*panencefalitele transmise prin artropode*).

La nivel spinal, din interesarea concomitentă și extinsă a substanței albe și cenușii, rezultă o entitate anatomică particulară — *mielita transversă* — în care leziunile interesează întreaga suprafață de secțiune a măduvei, pe mai multe neuromere.

3. *Evoluția substratului morfopatologic* poate fi *regresivă*, prin resoluție integrală sau cicatricială (*encefalitele secundare din bolile infecțioase eruptive*); *progresivă* (*encefalita letargică*) și *ciclică* (*scleroza în plăci*).

5. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

Encefalitele și encefalomielitele se exprimă prin *sindroame diferențiate de localizare*, la care se asociază *febră*.

5.1. SINDROAMELE DIFERENȚIATE DE LOCALIZARE

Cuprind *sindromul meningitic*, *sindromul encefalitic*, *sindromul mielitic* și *sindromul encefalomielitic*.

5.1.1. SINDROMUL MENINGITIC

Apare în acele cazuri în care procesul inflamator depășește parenchimul nervos central și coafectează meningele.

1. *Tulburările senzitivo-senzoriale.* Subiectiv, bolnavul acuză *dureri spontane: cefalee și rahialgii*; este constantă *fotofobia*. Obiectiv, se constată: *hiperalgezie cutanată* și *dureri provocate la comprimarea maselor musculare*.

2. *Contractura musculară* se exteriorizează prin *atitudini particulare, redoarea cefei, semnele Kernig și Brudzinski*.

a. *Atitudinile particulare.* Contractura musculară generalizată produce atitudinea „în cocoș de pușcă” iar contractura mușchilor cefei și a șanțurilor paravertebrale determină atitudinea de „opistotonus”.

b. *Redoarea cefei.* Mobilizarea pasivă a capului (mai ales în anteflexie) se execută cu dificultate și produce dureri.

c. *Semnele Kernig:*

— *Semnul Kernig I.* La bolnavul în decubit dorsal, după ce se flectează gamba pe coapsă și coapsa pe abdomen, extensia pasivă a gambei este limitată și dureroasă.

— *Semnul Kernig II.* La bolnavul în decubit dorsal, anteflexia pasivă a trunchiului determină flexia gambei pe coapsă și a coapsei pe abdomen.

d. *Semnele Brudzinski:*

— *Semnul Brudzinski a cefei.* La bolnavul în decubit dorsal, anteflexia pasivă a capului produce flexia gambei pe coapsă și a coapsei pe abdomen.

— *Semnul Brudzinski al membrului inferior.* La bolnavul în decubit dorsal, flexia pasivă a membrului inferior dintr-o parte ocazională o mișcare de reacție similară a membrului inferior din cealaltă parte (semnul este controlateral).

3. *Alte manifestări* Se mai constată *paralizii de nervi cranieni* (prin atingere extranevraxială), *tulburări vasomotorii*, cu dermografism (dunga meningitică), *tulburări digestive* (vărsături, constipație).

5.1.2. SINDROMUL ENCEFALITIC

Indiferent de preferința structurală a procesului inflamator din parenchimul nervos central, se realizează, de obicei, un *tablou clinic polimorf*, cuprinzând *tulburări neurologice și tulburări psihice*. Semnele de afectare encefalitică se grupează în diferite forme clinice.

1. *Tulburările neurologice.* Se evidențiază: a. *convulsii tonico-clonice*, generalizate sau localizate; b. *semne piramidale*, cu distribuție variată (hemiplegie, tetraplegie, paraplegie); c. *semne extrapiramidale* (tulburări de tonus muscular, îndeosebi rigiditate parkinsoniană) și diskinezii variate (mioclonii, mișcări coreice, atetozice etc); d. *semne cerebeloase*, ce îmbracă uneori aspectul de „ataxie acută”; e. *semne de nervi cranieni* (prin afectare intranevraxială), cu *tulburări senzitivo-senzoriale* (modificări de sensibilitate trigeminală, scăderea acuității vizuale, hipoacuzie etc.) și *tulburări motorii*: paralizii oculare, paralizii faciale, paralizii ale nervilor bulbari, împietind asupra deglutiției și fonației, respirației și circulației.

2. *Tulburările psihice* constau în confuzie, delir, stare de agitație psihomotorie sau, dimpotrivă, depresie și somnolență, deseori comă.

3. **Formele clinice.** Se deosebesc: a. *forme predominant neurologice* (f. convulsivantă, f. paralică, f. diskinetică, f. cerebeloasă, f. cu semne de nervi cranieni, f. pseudotumorală) și b. *forme predominant psihice* (f. comotoasă, f. psihotică).

5.1.3. SINDROMUL MIELITIC

Uneori se asociază cu sindromul meningitic și encefalitic, alteori se constituie izolat. Preferința structurală a procesului inflamator individualizează următoarele tipuri clinice:

1. **Tipul poliomieltic anterior (poliomieltita anterioară)** se produce prin lezarea substanței cenușii din cornul anterior. Comportă *semne de neuron motor periferic*: paralizii limitate cu hipotonie, hipo- sau areflexie osteotendinoasă, fasciculații și atrofii musculare. Apare în *poliomieltita anterioară acută*.

2. **Tipul mielitic diseminat (mieltita diseminată)** este determinat de leziuni care interesează substanța albă din cordoanele măduvei. Se exprimă, în principal, prin *semne piramidale* cu topografie spinală: hemipara-tetraplegie (-pareză) cu spasticitate, hiperreflexie osteotendinoasă, areflexie cutanată, reflexe patologice; *tulburări de sensibilitate* de tip cordonal; *tulburări sfincteriene și sexuale*.

Acest tip clinic caracterizează *scleroza în plăci*.

3. **Tipul mielitic centro-periferic (mieltita centro-periferică)** se datorește suferinței concomitente a substanței cenușii din cornul anterior și a substanței albe din cordonul lateral. Realizează o simptomatologie asemănătoare cu aceea din scleroza laterală amiotrofică. Se evidențiază *semne de neuron motor periferic*; amiotrofii, fasciculații, și *semne de neuron motor central*, para-tetraplegie (-pareză) spastică, cu exagerarea reflexelor osteotendinoase, abolirea reflexelor cutanate, reflexe patologice.

Tipul mielitic centro-periferic se întâlnește în *panencefalita sezonieră* și în *forma joasă a encefalitei letargice*.

4. **Tipul mielitic transvers (mieltita transversă)** este identic cu *mielopatia necrotică progresivă, tipul idiopatic sau nevascular* (Follis, A. G. H. și Netsky, M. G. — 1970). Rezultă din afectarea necrotică a substanței cenușii și albe de pe toată suprafața de secțiune a măduvei, în mai multe neuromere. Se manifestă printr-un *sindrom de secțiune medulară completă*: paraplegie flască, apoi spastică, tulburări obiective de sensibilitate cu nivel, amiotrofii exprimate și escare grave, tulburări sfincteriene și sexuale. Progresia simptomelor clinice dinspre membrele inferioare către membrele superioare definește forma de *mieltită ascendentă* (sindrom Landry).

Etiologic, tipul mielitic transvers rămâne deseori neprecizat; poate reprezenta o variantă acută de scleroză în plăci.

5.1.4. SINDROMUL ENCEFALOMIELITIC

Asociază sindromul encefalitic cu sindromul mielitic. Survine în scleroza în plăci și în alte encefalomielite demielinizante primitive (encefalomielite diseminată acută, neuromielita optică sau boala Devic).

5.2. FEBRA

Este de obicei prezentă, cu valori ridicate. Nu are însă o semnificație diagnostică certă; ea apare deseori în bolile neinfecțioase ale sistemului nervos central (hemoragia cerebrală).

6. MODIFICĂRI PARACLINICE

Cele mai importante rezultă din *examenul fundului de ochi, înregistrarea electroencefalografică și probele de laborator*.

1. **Modificările fundului de ochi** nu sînt constante. Se pot evidenția edem papilar, decolorare bitemporală a papilelor, atrofie optică.

2. **Modificările electroencefalografice** atestă implicarea parenchimului cerebral. De obicei se constată modificări difuze, de tip lezional, ale activității bioelectrice, în general, lipsite de specificitate. Traseul electroencefalografic prezintă modificări patognomonice numai în panencefalita sclerozantă subacută (Arseni, C. și Roman, I. — 1974) și în boala Creutzfeldt-Jakob.

3. **Modificările de laborator** se evidențiază prin *examenul sîngelui și al lichidului cefalorahidian*, la care se adaugă *analiza virologică* (Bentéat, J. și Marc, I. — 1961).

a. **Modificările sanguine** nu sînt deosebit de reprezentative.

— *V.S.H.-ul*, uneori crește, alteori nu se modifică.

— *Formula leucocitară*. Se constată leucopenie cu monocitoză (în majoritatea cazurilor); limfomonocitoză (în encefalita din mononucleoza infecțioasă), plasmocitoză (în encefalita rujeolică).

— *Spectrul biochimic* comportă scăderea proteinemiei totale și a fibrinogenului; creșterea gamaglobulinelor.

b. **Modificările lichidului cefalorahidian** au o considerabilă importanță practică dar caracterizează aproape exclusiv *sindromul meningitic*. În celelalte sindroame diferențiate de localizare, modificările lichidiene sînt mai puțin definitorii sau lipsesc (Arseni, C. și Chimion, D. — 1979).

— *Aspectul fizic*. Lichidul cefalorahidian este clar.

— *Examenul biochimic* poate decela *hiperproteinorahie* (50—100 mg%) cu *hipergamaglobulinorahie* (peste 10%); în unele cazuri, *proteinorahia* își conservă nivelul normal (25—40 mg%). Celelalte investigații

biochimice au mai degrabă o semnificație negativă: în absența hipoglicorahiei și a hipoclorurorahiei, ele permit eliminarea meningitei tuberculoase.

— *Examenul citologic.* Deseori pune în evidență *pleiocitoză cu limfocitoză moderată* (50—150 elemente/ml); o creștere importantă a limfocitelor lichidiene (peste 1000/ml) apare numai în coriomeningita limfocitară Armstrong. În unele cazuri, citologia lichidului cefalorahidian nu se modifică (2—3 elemente/ml).

— *Formulele lichidiene.* Datele furnizate de determinarea proteino-rahiei și explorarea citologică se pot integra într-o *formulă armonică*: hiperproteino-rahie și pleiocitoză, în majoritatea cazurilor, sau, în *formule disarmonice*, disociație proteino-citologică (hiperproteino-rahie și citologie normală) și disociație cito-proteinică (pleiocitoză și proteino-rahie normală); asemenea formule discordante se constituie succesiv în evoluția poliomielitei anterioare acute.

c. *Modificările la analiza virologică.*

— *Izolarea virusului cauzal* se face prin *inoculare la un animal viu, inoculare pe membranele oului incubat, culturi de celule in vitro*. Se întrebuințează diferite produse patologice: sânge, lichid cefalorahidian, lichid dintr-o veziculă cutanată sau aftă bucală, lichid lacrimal, secreție faringiană, materii fecale. Aceste produse patologice se expediază imediat sau se conservă la gheață.

— *Reacțiile serologice.* Se practică *reacțiile de seroneutralizare, de fixare a complementului și de hemaglutinoinhibare*.

— *Testarea alergiei cutanate* are o aplicabilitate restrânsă: encefalita din limforeticuloza benignă de inoculare, limfogranulomatoza veneriană, oreion.

7. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Encefalitele și encefalomielitele au o *evoluție* variată: *acută* (în majoritate), *subacută* (panencefalita sclerozantă subacută) și *cronică* (scleroza în plăci, ocazional, encefalita letargică și panencefalita sezonieră). *Prognosticul* acestor afecțiuni este în general grav.

8. DIAGNOSTICUL POZITIV

Recunoașterea unei encefalite sau encefalomielite se bazează, în principal, pe constatările care privesc sindroamele diferențiate de localizare (meningitic, encefalitic, mielitic și encefalomielitic), febra și modificările lichidului cefalorahidian.

Diagnosticul etiologic este motivat de datele epidemiologice, unele particularități clinice și modificările oferite de analiza virologică.

9. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu boli neurologice neinfecțioase, boli psihice, stări comatoase metabolice, meningite și meningoencefalite (-encefalomielite) determinate de alte microorganisme.

1. **Bolile neurologice neinfecțioase.** Variate afecțiuni neurologice neinfecțioase pun probleme de diagnostic diferențial cu encefalitele și encefalomielitele.

a. *Sindroamele traumatice* implică date anamnestice semnificative.

b. *Hemoragia subarahnoidiană* se caracterizează prin prezența sîngelui în lichidul cefalorahidian.

c. *Tumorile cerebrale* se manifestă prin sindrom de hipertensiune intracraniană, semne clinice și electroencefalografice de focalizare limitată; investigațiile radiografice cu substanță de contrast rezolvă diagnosticul.

d. *Compresiunea vertebro-medulară.* Realizează o simptomatologie mai organizată; în cazurile dificile, examenul radiografic este tranșant.

2. **Bolile psihice.** Cîteva sînt mai importante: *confuzia mintală, depresia, melancolia, schizofrenia.* Nu comportă simptome clinice de organicitate (neurologice), modificări paraclinice (fund de ochi, electroencefalografie, lichid cefalorahidian), febră (se exceptează confuzia mintală).

3. **Stările comatoase metabolice** presupun informații anamnestice de orientare, trăsături clinice sugestive și date de laborator caracteristice (modificări ale glicemiei, acetonurie, creșterea azotemiei, alterarea testelor funcționale hepatice etc.).

4. **Meningitele și meningoencefalitele (-encefalomielitele) determinate de alte microorganisme** se exprimă prin modificări lichidiene accentuate, uneori cu caracter purulent.

10. TRATAMENTUL

Se distinge în *profilactic* și *curativ*.

10.1. TRATAMENTUL PROFILACTIC

1. **Encefalitele și encefalomielitele primitive.** În unele encefalite și encefalomielite primitive se aplică *măsuri nespecifice* vizînd factorii epidemiologici: depistarea și izolarea bolnavului (encefalita letargică, panencefalita sezonieră), distrugerea insectelor vectoare de virus (panencefalita sezonieră) etc., și *măsuri specifice*: vaccinoprofilaxie (rabia, panencefalita sezonieră), seroprofilaxie (encefalita letargică, panencefalita se-

zonieră). În alte encefalite și encefalomielite primitive, terapia preventivă este inoperantă.

2. **Encefalitele și encefalomielitele secundare.** Tratamentul profilactic se confundă cu tratamentul afecțiunii cauzale.

10.2. TRATAMENTUL CURATIV

Se împarte în *igienodietetic, etiologic, patogenetic și simptomatic*.

10.2.1. TRATAMENTUL IGIENODIETETIC

Repausul absolut la pat este obligatoriu. Se impun măsuri de igienă a tegumentelor și mucoaselor cât și măsuri de prevenire a escarelor (prin schimbarea sistematică a poziției în pat), supravegherea funcțiilor sfinc-teriene (la nevoie sondaj vezical, clismă).

Se recomandă regim hidrozaharat (la nevoie alimentație prin sondă).

10.2.2. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Are un patrimoniu extrem de sărac.

1. **Antibioticele** sînt, în general, ineficiente ca mijloace de terapie antivirotică. Ele se utilizează însă, chiar de la începutul bolii, pentru prevenirea complicațiilor microbiene.

2. **Seroterapia.** Se administrează *ser de convalescent* (encefalita letargică și panencefalita sezonieră); *ser hiperimun* (recoltat de la animale mari imunizate) și *gamaglobuline imune* (obținute din serul de convalescent), în panencefalita sezonieră.

3. **Interferonul** este o substanță „aspecifică”, secretată de celula atacată de un virus, capabilă să blocheze dezvoltarea altui virus. Nu a intrat încă în terapia curentă (Baron, S. și colab. — 1973).

10.2.3. TRATAMENTUL PATOGENETIC

Combate, pe de o parte, *procesul edematos, inflamator și alergic*, iar pe de altă parte, *procesul de degenerescență nervoasă*.

1. **Medicația antiedematoasă, antiinflamatorie și antialergică** este reprezentată de *ACTH/Cortizon* și de *substanțele depletive*.

a. *ACTH-ul și Cortizon-ul* acționează printr-un efect patogenetic complet: antiedematos, antiinflamator și antialergic.

Indicația de elecție o constituie *encefalitele și encefalomielitele secundare din bolile infecțioase eruptive*, precum și *scleroza în plăci*, în care se admite intervenția unui mecanism alergic.

În celelalte encefalite și encefalomielite, datorate unui atac viral direct, medicamentele trebuie administrate cu prudență: ecloziunea procesului inflamator împiedică dezvoltarea virusului (prin hiperproducție de acid lactic) iar diminuarea procesului inflamator (prin ACTH și Cortizon) poate favoriza dezvoltarea virusului (Bentégeat, J. și Marc, I. — 1961).

Se utilizează preparatele: ACTH⁽⁺⁾, fiole de 50 U.I.; ACTH retard⁽⁺⁾, fiole de 50 U.I. sau Synacthen retard^(R) (produs corticotrop de sinteză), fiole de 1 mg; Hidrocortizon hemisuccinat⁽⁺⁾, fiole de 25 mg, Urbason solubil^(R), fiole de 40 mg sau Solu-Dacortin^(R), fiole de 250 mg; Supercortisol⁽⁺⁾ (Prednisolon^(R)), compr. de 5 mg și fiole de 25 mg; Prednison⁽⁺⁾ (Supercortil), compr. de 1 mg și 5 mg.

Cura de atac cuprinde următoarele formule:

ACTH⁽⁺⁾ (perfuzie i.v. lentă), în doza de 50 U.I./zi, ACTH retard⁽⁺⁾ (injecții i.m.), în doza de 25 U.I./zi sau Synacthen retard^(R), în doza de 1 mg/zi, timp de 12—14 zile; se continuă cu Supercortisol⁽⁺⁾, fiole (injecții i.m.), în doza de 25—50 mg/zi, până la 21—30 zile. Se încheie cu ACTH⁽⁺⁾, în doza de 50 U.I./zi, ACTH retard⁽⁺⁾ în doza de 25 U.I./zi sau Synacthen retard^(R) în doza de 1 mg/zi, timp de 1—2 zile.

— Hidrocortizon hemisuccinat⁽⁺⁾ (perfuzie i.v. lentă), în doza de 200—300 mg/zi, Urbason solubil^(R) sau Solu-Dacortin^(R), în aceeași doză, 2—3 zile, scăzând treptat la 50—100 mg/zi, timp de 12—14 zile; se completează cu Supercortisol⁽⁺⁾ fiole (injecții i.m.), în doză de 25—50 mg/zi, până la 21—30 zile. După 12—14 zile, în timpul curei, și după 21—30 zile, la sfârșitul curei, se administrează ACTH⁽⁺⁾, în doza de 50 U.I./zi, ACTH retard⁽⁺⁾, în doza de 25 U.I./zi sau Synacthen retard^(R) în doza de 1 mg/zi, timp de 1—2 zile.

Cura de întreținere se prelungește până la obținerea rezultatului dorit cu Supercortisol⁽⁺⁾ sau Prednison⁽⁺⁾, compr.: tratament discontinuu, în doza de 40—60 mg/zi, în serii de 21—30 zile, separate prin pauze de 30—60 zile; sau tratament continuu, în doza de 10—15 mg/zi. La sfârșitul fiecărei serii de tratament discontinuu ori după 14—21 zile de tratament continuu, se administrează ACTH⁽⁺⁾, în doza de 50 U.I./zi, ACTH retard⁽⁺⁾, în doza de 25 U.I./zi sau Synacthen retard^(R), în doza de 1 mg/zi.

Cura de completare. Atât cura de atac cât și cura de întreținere pretind asocierea cu vitamina C și cu săruri de potasiu.

— Vitamina C⁽⁺⁾ se aplică oral (compr. de 50 mg și 200 mg) și parenteral (fiole de 200 mg și 500 mg), în injecții i.v. (sau i.m.), în doza de 1—2 g/zi.

— Sărurile de potasiu. Se administrează clorură sau iodură de potasiu soluție, în concentrație de 7/300, 3 × 1 lingură/zi.

b. Medicația depletivă. Se pot utiliza: Sulfat de magneziu⁽⁺⁾ (soluție hipertonică 25%); Glucoză⁽⁺⁾ (soluție hipertonică 33—40%); diuretice: Ederen⁽⁺⁾ (Acetazolamidă^(R) sau Diamox^(R)), Furosemid⁽⁺⁾ (Lasix^(R) sau Furantral^(R)), Nefrix⁽⁺⁾ (Hidroclorotiazidă^(R)); alte substanțe depletive: Sorbitol^(R) (soluție 40%), Manitol^(R) (soluție 10—20%), Uree^(R) (soluție

30%). Au o acțiune strict antiedematoasă (substanțe depletive) și o eficiență îndoielnică în terapia encefalitelor și encefalomielitelor virale.

2. **Medicația cu efect metabolic (regenerativ).** Se recomandă *vitaminele* B_1 , B_6 și B_{12} . Aceste substanțe intervin în metabolismul glucidic și proteic, contribuind la refacerea structurilor nervoase lezate.

a. *Vitamina $B_1^{(+)}$ (tiamina)*. Se administrează oral (compr. de 10 mg) și parenteral (fiole de 25 mg și de 100 mg), în injecții i.m. (în mod preferat), în doză de 100—200 mg/zi.

b. *Vitamina $B_6^{(+)}$ (piridoxina)*. Se poate utiliza oral (compr. de 250 mg), dar se preferă calea parenterală (fiole de 25 mg și 50 mg), în injecții i.m. (sau i.v.), în doză de 50—150 mg/zi.

c. *Vitamina $B_{12}^{(+)}$ (cianocobalamina)*. Se prezintă sub formă de soluție injectabilă (fiole de 50 gama și de 1000 gama); se aplică în injecții i.m. sau i.v.; doza de atac este de 50—100 gama/zi, în cazurile ușoare, și de 1000 gama/zi, în cazurile grave, timp de 10—12 zile; se continuă, ca tratament de întreținere, cu 1—2 fiole de 50 gama/zi, la 10—20 zile.

d. *Pyritinolul* sau *Pyrithioxina* este un derivat de vitamina B_6 . Se utilizează preparatele: *Encephabol*^(R), draj. de 200 mg, în doză de 400—600 mg/zi, și fiole (200 mg clorhidrat de pyritinol), în perfuzie i.v. (în 250—500 ml. ser glucozat 5%), în doză de 1—5 fiole/zi; și *Enerbol*^(R), draj. de 200 mg, în doză de 400—600 mg/zi.

e. *Piracetamul* (*Nootropil*^(R), *Nootrop*^(R)). Provine din GABA. Se aplică în capsule de 400 și 800 mg, în doză de 3×2 sau 3×3 caps./zi, și fiole de 1 g (în situațiile grave) pentru administrare i.m. și i.v. sau perfuzii i.v., în doză de 4—12 g/zi, repartizată în 1—2 g/4—6 ore.

10.2.4. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Se adresează următoarelor simptome: *tulburări circulatorii și respiratorii, tulburări de deglutiție* (și de fonație); *stare de agitație psihomotorie; febră*.

1. **Tulburările circulatorii și respiratorii** pun în pericol viața bolnavului. Deseori, ele depășesc posibilitățile medicației analeptice obligând la terapia de reanimare, în servicii specializate.

2. **Tulburările de deglutiție (și de fonație)** expun la complicații bronhopneumonice severe. Se tratează cu substanțe anticolinesterazice:

a. *Miostin-ul*⁽⁺⁾ (*Prostigmin*^(R) sau *Neoeserin*^(R)) compr. (15 mg), în doză de 45 mg/zi (cîte 1 compr. cu $\frac{1}{2}$ oră înainte fiecărei mese), și fiole (0,5 mg), în injecții i.m., s.c. și i.v., în doză de 1,5 mg/zi (cîte 1 fiolă înaintea fiecărei mese).

b. *Mestinonul*^(R), draj. (60 mg), în doză de 180—360 mg/zi (1—2 draj. cu $\frac{1}{2}$ oră înaintea fiecărei mese), și fiole (1 mg.) în injecții i.m. sau s.c., în doză de 3 mg/zi (cîte 1 fiolă înaintea fiecărei mese).

3. **Starea de agitație psihomotorie** comportă riscul unor accidente grave. Se utilizează *substanțele neuroleptice*.

a. *Haloperidolul*. Se administrează *Haloperidol*^(R), soluție (2 mg/ml) pentru administrare orală, în doza de 10 mg/zi, și fiole (5 mg/ml), pentru injecții i.m., în doza de 5—15 mg/zi.

b. *Clorpromazina*. Se utilizează *Clordelazin*⁽⁺⁾, compr. (25 mg), și *Plegomazin*^(R), fiole (25 mg), pentru injecții i.m., în doza de 75—150 mg/zi.

4. *Febra*. Nu se pretinde tratată decît la valori ridicate, care impiedică asupra vieții; se recomandă împachetări în cearceafuri umede. Creșterea temperaturii pare să defavorizeze infecția virală.

DESCRIȚIA SPECIALĂ. SCHEMA DE CLASIFICARE. PRINCIPALELE TIPURI ANATOMO-CLINICE ȘI ETIOLOGICE

Fără îndoială că *etiologia* motivează cea mai rațională sistematizare a encefalitelor și encefalomielitei virotice (Angelescu, M. — 1961; Molaret, P. și Schneider, J. — 1963; Taindel, C. și Predescu, I. — 1975). Dar, o asemenea clasificare, pe de o parte, rămîne, pînă în prezent, incompletă (nu poate ordona encefalitele și encefalomielitele prin virusuri neidentificate) iar, pe de altă parte, lipsește neurologia de principiul fundamental al diagnosticului topografic.

De aceea, ne pare mai avantajoasă sistematizarea encefalitelor și encefalomielitei virotice după *criteriul patogenetic general și criteriul anatomopatologic* (Drăgănescu, Șt. și Olteanu, I. — 1957). Astfel, *patogeneza* permite, mai întîi, distincția dintre encefalitele (*encefalomielitele*) *primitive* și encefalitele (*encefalomielitele*) *secundare*, iar *topografia* tisulară a leziunilor anatomopatologice separă apoi, atît tipurile primitive cît și cele secundare, în *polio-*, *leuco-* și *panencefalite* (*-encefalomielite* sau — *nevraxite*).

1. Encefalitele și encefalomielitele virotice primitive.

a. *Polioencefalitele și polioencefalomielitele (polionevraxitele primitive)*. Se exemplifică prin *turbare (rabie)*, *encefalita letargică* și *encefalopatia spongiformă subacută (boala Creutzfeldt—Jakob)*. Turbarea se include în patologia infecțioasă generală. Encefalita letargică (îndeosebi stadiul cronic de boală) și encefalopatia spongiformă subacută sînt de domeniul neurologiei.

b. *Leucoencefalitele (encefalitele demielinizante) și leucoencefalomielitele (encefalomielitele demielinizante sau leuconevraxitele) primitive*. Reprezentanta de grup este *scleroza în plăci*. Ca variante de scleroză în plăci se mai cuprind *alte leucoencefalomielite*: encefalomielita diseminată acută, neuromielita optică (boala Devic), encefalita periaxială difuză (boala Schilder) și leucoencefalita periaxială concentrică (boala Baló). Cu o nosologie diferită apare *leucoencefalopatia progresivă multifocală*.

c. *Panencefalitele și panencefalomielitele (pannevraxitele primitive)*.
Includ:

— *Panencefalitele și panencefalomielitele (pannevraxitele) transmise prin artropode* sînt constituite dintr-o multitudine de neuroinfecții, cu anumită distribuție geografică, determinate de arbovirusuri, care se transmit de la animale la om, prin intermediul unor insecte vectoare (artropode). Denumirea de arbovirus se raportează la modul de transmitere a acestor afecțiuni („arthropodborne“). Numai panencefalita europeană sezonieră (de primăvară-vară) are importanță pentru regiunea noastră.

— *Panencefalita („leucoencefalita“) sclerozantă subacută (van Bo-gaert)*.

2. Encefalitele și encefalomielitele virotice secundare.

a. *Polioencefalitele și polioencefalomielitele (polionevraxitele) secundare* se ilustrează prin poliomielită anterioară acută (boala Heine-Medin). Aceste encefalite și encefalomielite fac parte din domeniul patologiei infecțioase generale.

b. *Leucoencefalitele (encefalitele demielinizante) și leucoencefalomielitele (encefalomielitele demielinizante sau leuconevraxitele) secundare* apar după vaccinarea antivariolică sau antirabică și în cursul virozelor eruptive: rujeolă, varicelă, variolă și rubeolă. Îndeosebi prin consecințele lor imediate sau tardive, ele interesează neurologia.

c. *Panencefalitele și panencefalomielitele (pannevraxitele) secundare* complică virozele generale neeruptive: herpes, gripă, oreion, pneumonie atipică primară, mononucleoză infecțioasă, limfogranulomatoză benignă Nicolas—Favre etc. Se internează și se tratează în serviciile de boli contagioase.

ENCEFALITA LETARGICĂ (ENCEFALITA EPIDEMICĂ SAU BOALA VON ECONOMO)

1. DEFINIȚIA

Este o neuroinfecție primitivă cu virus neidentificat, de apariție epidemică sau sporadică. Agentul cauzal atacă direct sistemul nervos central, producînd leziuni situate la frontiera mezodiencefalică. Clinic, comportă un stadiu acut, cu sindrom encefalitic, și un stadiu cronic, cu sindrom de parkinsonism encefalitic. A fost descrisă de către von Economo într-o epidemie din 1917 (von Economo, C. — 1929).

2. ETIOLOGIA

Se datorește unui *virus neidentificat*. Sînt incriminate virusurile: gripal, herpetic, poliomielitice.

3. EPIDEMIOLOGIA

Înainte vreme, a apărut în epidemii; în prezent este o *afecțiune sporadică*. Preferă *anotimpul rece* (în special iarna) și afectează, în mod predilect, adulții în *vîrstă* de 20—50 ani. Ceilalți factori epidemiologici nu se cunosc cu precizie.

4. PATOGENEZA

Se admite că virusul encefalitei letargice pătrunde în circulația sanguină, de unde acționează asupra sistemului nervos printr-un mecanism de *atac direct*.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Leziunile encefalitice se localizează în *substanța cenușie mezodiencefalică*: formația reticulată pedunculară (sistemul reticulat activator ascendent, cu rol în reglarea funcției veghe-somn), nucleii nervilor motori oculari, nucleii extrapiramidali (locus niger, nucleul roșu etc.), hipotalamus (rol în termoreglare, funcții vegetative).

Evoluția leziunilor poate fi *regresivă* sau *progresivă*.

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. **Perioada de incubație** este, probabil, de 4—15 zile.
2. **Perioada de debut**. Boala debutează, de obicei, acut, cu cefalee, oboseală exprimată, somnolență, febră ridicată.
3. **Perioada de stare**. Simptomatologia afecțiunii se ordonează în două stadii succesive:: unul *acut* și altul *cronic*.
 - a. *Stadiul acut* se manifestă printr-un *sindrom encefalitic*, însoțit de febră, evoluție și prognostic grav, forme clinice variate.
 - *Sindromul encefalitic* se exprimă, în principal, prin tulburări de somn, paralizii oculare și semne extrapiramidale.
 - *Tulburările de somn* constau, de obicei, în *hipersomnie*, mai rar *inversarea ritmului veghe-somn*.
 - *Paraliziile oculare* se referă, în special, la nervul motor ocular comun. Se produc paralizii totale sau parțiale; este deosebit de caracte-

ristică paralizia acomodatiei, cu semnul Argyll—Robertson inversat — abolirea reflexului acomodator și conservarea reflexului fotomotor.

— *Semnele extrapiramidale* implică *diskinezii*: mioclonii, uneori localizate strict pe diafragm („sughiț epidemic”), mișcări coreice, atetozice; și *rigiditate parkinsoniană*.

— *Febra* are, în general, valori foarte ridicate (39° — 40°).

— *Evoluția și prognosticul*. Stadiul acut evoluează spre vindecare (40%), exit (30%) sau stadiul cronic (30%).

— *Formele clinice* se individualizează prin *gravitate* și *semne clinice predominante*.

— După *gravitate* se disting formele: abortivă, ușoară și gravă.

— După *semnele predominante* se separă formele: somnolent-oftalmoplegică; diskinetică; amiostatic-akinetică (cu rigiditate parkinsoniană, bradikinezie și akinezie); psihică; poliradiculonevritică (forma joasă); meningitică.

b. *Stadiul cronic* este cunoscut sub denumirea de parkinsonism post-encefalic. Trecerea dinspre stadiul acut se face uneori imediat, alteori după un interval liber de 2—20 ani. Se caracterizează prin *semne extrapiramidale*, *tulburări oculare*, *manifestări vegetative* și *endocrine*; nu se constată febră; evoluează ireversibil.

— *Semnele extrapiramidale* realizează un sindrom parkinsonian (hipertónico-hiperkinetic), cu tremurături de mare amplitudine.

— *Tulburările oculare* se exteriorizează prin paralizia acomodatiei și prin *crize oculogire*: devierea paroxistică a privirii, de obicei în sus (plafonare), cu durată de minute sau ore.

— *Manifestările vegetative și endocrine* constau în sialoree, hipersecreție sebacee și sudorală, sindrom adiposo-genital.

— *Febra* lipsește.

— *Evoluția și prognosticul*. Stadiul cronic are o evoluție progresiv-agravantă.

7. MODIFICĂRILE LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

1. **Stadiul acut.** Lichidul cefalorahidian este clar. Examenul biochimic evidențiază hiperproteinorahie (puțin peste 40 mg %), hiperglicorahie (până la 100 mg %) iar la examenul citologic se constată pleiocitoză cu limfocitoză (20—40 limfocite/ml).

2. **Stadiul cronic.** Lichidul cefalorahidian nu prezintă modificări.

8. DIAGNOSTICUL POZITIV

1. **Stadiul acut** se recunoaște după tetrada simptomatică: hipersomnie, paralizii oculare, diskinezii și hipertermie; se adaugă modificările inflamatorii ale lichidului cefalorahidian. Precizarea etiologică nu poate beneficia decât de datele epidemiologice (eventuală apariție epidemică).

2. **Stadiul cronic** se identifică prin prezența unui sindrom parkinsonian asociat cu crize oculogire și tulburări vegetative. Specificarea etiologică repauzează pe datele anamnestice: episod encefalitic în antecedente.

9. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

1. **Stadiul acut** comportă diagnosticul diferențial al encefalitelor în general.

2. **Stadiul cronic (parkinsonismul encefalitic)** trebuie deosebit de boala Parkinson, parkinsonismul arteriosclerotic și parkinsonismul medicamentos.

a. *Boala Parkinson* survine după vîrsta de 50 ani; anamneza este negativă, fără episod encefalitic; tremurătura are o amplitudine mai redusă, nu se constată paralizia acomodatiei și crize oculogire; tulburările vegetative sînt mai puțin exprimate iar cele endocrine lipsesc.

b. *Parkinsonismul arteriosclerotic* se constituie de asemenea după vîrsta de 50 ani, fără episod encefalitic, cu semne extrapiramidale moderate, neînsoțite de tulburări oculare, vegetative și endocrine dar asociate la semne clinice și modificări paraclinice, care atestă o suferință vasculară generalizată (semne piramidale, tulburări de afectivitate, insomnii etc.).

c. *Parkinsonismul medicamentos* implică o anamneză caracteristică (tratament prelungit cu neuroleptice).

10. TRATAMENTUL

1. **Stadiul acut** se pretează la terapia patogenetică și simptomatică a oricărei encefalite sau encefalomielite. Sporadicitatea actuală a bolii exclude posibilitatea de seroterapie cu ser de convalescent.

2. **Stadiul cronic** pretinde medicație antiparkinsoniană.

ENCEFALOPATIA SPONGIFORMĂ SUBACUTĂ (PSEUDOSCLEROZA SPASTICĂ SAU BOALA CREUTZFELDT-JAKOB)

1. DEFINIȚIA

Considerată pînă nu demult de natură abiotrofică, *encefalopatia spongiformă subacută* sau *boala Creutzfeldt-Jakob* este de fapt o neuroinfecție virală lentă, primitivă și sporadică, cu patogeneză de agresio-

nare neurală directă; morfopatologic, se constituie leziuni degenerative și spongioase, îndeosebi în substanța cenușie, traducându-se, clinic, prin sindrom demential, intricat cu variate manifestări neurologice, și evoluție subacută spre exitus.

2. ETIOLOGIA

Se incriminează intervenția unui *virus lent neidentificat*, ce permite transmiterea experimentală a bolii de la om la maimuță.

3. EPIDEMIOLOGIA

Survine *sporadic* și, deși preferă vârsta de 40—60 ani, afecțiunea rămâne posibilă și la alte vârste (10—40 ani și 60—80 ani) (Van Rossum, A. — 1968).

4. PATOGENEZA

Infecțiozitatea substanței cerebrale pledează în favoarea unui mecanism de *atac viral direct*.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Leziunile morfopatologice interesează în principal *substanța cenușie*, de aceea boala Creutzfeldt—Jakob este o *polioencefalită*.

1. **Natura leziunilor.** Se constată exclusiv *alterații degenerative neuronale și modificări reactive gliale*; lipsesc leziunile inflamatorii vasculare; dispariția perikarionilor neuronali determină, prin vacuolizarea texturii de fond, o autentică *stare spongioasă*, de unde denumirea de *encefalopatie spongiformă* (Adams, R. D. și Victor, M. — 1977).

2. **Topografia leziunilor.** Procesul patologic afectează scoarța cerebrală, corpii striati, talamusul, nucleul subtalamic, scoarța cerebeloasă, ocazional nucleii nervilor cranieni motori și coarnele anterioare ale măduvei spinării (Elliott, F. A. — 1971).

3. **Evoluția leziunilor.** Substratul anatomic se dezvoltă prin extindere progresivă.

6. SIMPTOMATOLOGIE CLINICĂ

1. **Perioada de incubație.** După inocularea de substanță cerebrală de la omul bolnav la maimuță, *incubația este de 12—14 luni.*

2. **Perioada de debut.** Simptome nesemnificative de tip neurastenic, situind în prim plan *labilitatea afectivă*, marchează debutul afecțiunii.

3. **Perioada de stare.** Treptat se instalează un *sindrom encefalitic (uneori encefalomielitic)*, cu *tulburări psihice și manifestări neurologice* de suferință dispersă (Van Rossum, A. — 1968). *Febra* lipsește.

a. *Tulburările psihice* atestă degradarea crescândă a funcțiilor intelectuale, conturînd, în ultimă instanță, un tablou de *demență gravă*.

b. *Manifestările neurologice.* Schematic, se ordonează astfel: 1) *semne piramidale*, implicînd paralizii cu topografie diferită (monopareză, hemipareză, parapareză, tetrapareză) și spasticitate; 2) *semne extrapiramidale*, mai ales de aspect diskinetic (mioclonii, mișcări coreice și atetozice) dar și parkinsonian; 3) *semne cerebeloase* cu hipermetrie, disdiadocokinezie, tremurătură intențională; 4) *semne de neuron motor periferic*, comportînd paralizii de nervi cranieni și paralizii spinale cu amiotrofii și fasciculații (realizează alături de semnele piramidale un sindrom de scleroză laterală amiotrofică); 5) *semne de expresie intricată*, ce constau în tulburări de ortostațiune și mers (prin paralizie, ataxie, apraxie) și disartrie (prin paralizie pseudobulbară, perturbare extrapiramidală și cerebeloasă).

4. **Perioada terminală.** Bolnavul sucombă după ce parcurge un interval de *stare stuporoasă*, apoi *comă*, *rigiditate de decerebrare*, *hipertermie*.

7. INVESTIGAȚIILE PARACLINICE

Modificările lichidiene sînt întrecute în importanță de *anomaliile electroencefalografice*.

1. **Modificările lichidiene.** Se evidențiază rareori *hiperproteinorahie* și, excepțional, *pleiocitoză*.

2. **Anomaliile electroencefalografice.** Pe un traseu de fond hipovoltat sau complet aplatizat se suprapun descărcări paroxistice de unde lente și vîrfuri, bi- sau trifazice, cu amplitudine de 30—100 mV, durată de 50—100 msec. și frecvență de 60—80/min.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Boala Creutzfeldt—Jakob evoluează inexorabil spre moarte, în majoritatea cazurilor, după *cîteva luni — doi ani* (Van Rossum, A. — 1968).

9. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe datele anamnestice (eventuală indicație de contagiune), interesarea predominantă a vârstei a treia, simptomatologia clinică gravă, asociind tulburări psihice de tip demential cu semne neurologice de afectare difuză a structurilor cenușii, aplatizarea traseului electroencefalografic, cu descărcări critice periodice, și evoluție subacută, ireversibilă spre deces.

10. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În esență, următoarele afecțiuni suscită problemele de diagnostic diferențial:

1. **Neurastenia.** Stadiul de debut al bolii obligă la deosebirea față de neurastenie. Întregirea rapidă a simptomatologiei clinice devine definitivă.

2. **Panencefalita sclerozantă subacută** (boala Van Bogaert) survine la vârsta copilăriei, induce modificări lichidiene importante (hipergamaglobulinorahie) și alterații electroencefalografice tipice (ritm Radermecker).

3. **Tumorile intracraniene.** Chiar dacă implică tulburări psihice, ele generează o simptomatologie neurologică cu caracter focal, asociată la un sindrom de hipertensiune intracraniană. Investigațiile paraclinice sînt revelatoare.

4. **Demențele presenile** (de tip *Pick* și *Alzheimer*) nu comportă, de obicei, manifestări somatice și evoluează după o modalitate cronică.

11. TRATAMENTUL

Pînă în prezent, encefalopatia subacută spongiformă nu beneficiază de nici un tratament.

SCLEROZA ÎN PLĂCI (SCLEROZA MULTIPLĂ SAU SCLEROZA MULTIOCLARĂ)

1. DEFINIȚIA

Constituie probabil o neuroinfecție primitivă determinată de un virus neidentificat, care ar acționa printr-un mecanism neuroalergic, survine sporadic. Anatomic, comportă plăci de scleroză (scleroză în plăci),

răspândite în substanța albă din întreg parenchimul nervos central (scleroză multiplă sau scleroză multiloculară). Clinic se caracterizează printr-un sindrom encefalomielitic proteiform cu evoluție cronică și ciclică.

2. ETIOLOGIA

Nu este precizată. Din multitudinea ipotezelor invocate reținem *condiția infecțioasă și ereditatea*.

1. **Condiția infecțioasă.** Se presupune intervenția unui *virus lent* („slow-virus”); infecția s-ar contracta în copilărie și ar deveni manifestă la vârsta adultă (scleroză în plăci = infecție lentă).

Ipoteza etiologiei virale a sclerozei în plăci se justifică cu *probe anatomice*, similitudinea lezională cu neuroinfecția Kuru; și cu *probe experimentale*, răspuns ocazional pozitiv la trecerile de substanță nervoasă de la om (cu boala Kuru) la maimuță (Prineas, J. W. — 1970). În principal, poate fi incriminat *virusul rujeolic* (Pette, E. — 1968). Recent se demonstrează creșterea semnificativă a titrului de anticorpi antirujeolici în lichidul cefalorahidian, la bolnavii cu scleroză multiplă (Castaigne, P. și colab. — 1973).

2. **Ereditatea.** Numai o anume *predispoziție ereditară* față de boală pare verosimilă. Discordanța bolii la gemenii univitellini infirmă transmiterea ei ereditară (Myriantopoulos, N. C. — 1970).

3. EPIDEMIOLOGIA

Scleroza în plăci este o *afecțiune sporadică*. Survine de preferință în *zona de climă temperată*; în această zonă, *frecvența bolii* este de 30—40/100.000. Interesează cu predilecție *vârsta adultă tânără* (20—30 ani); se repartizează *egal pe cele două sexe*; mai degrabă *puerperiul* decât *graviditatea* poate constitui un factor favorizant. Alți factori epidemiologici rămân deocamdată insuficient elucidați (Kurland, L. T. — 1970).

4. PATOGENEZA

Este și ea ipotetică. De un larg aport se bucură *mecanismul neuroalergic autoimun*, de tip întârziat (celule imunologic competente) și imediat (anticorpi umorali).

1. **Motivarea mecanismului neuroalergic autoimun** se bazează pe următoarele *probe principale*: anatomice, clinice, biologice și experimentale (Prineas, J. W. — 1970).

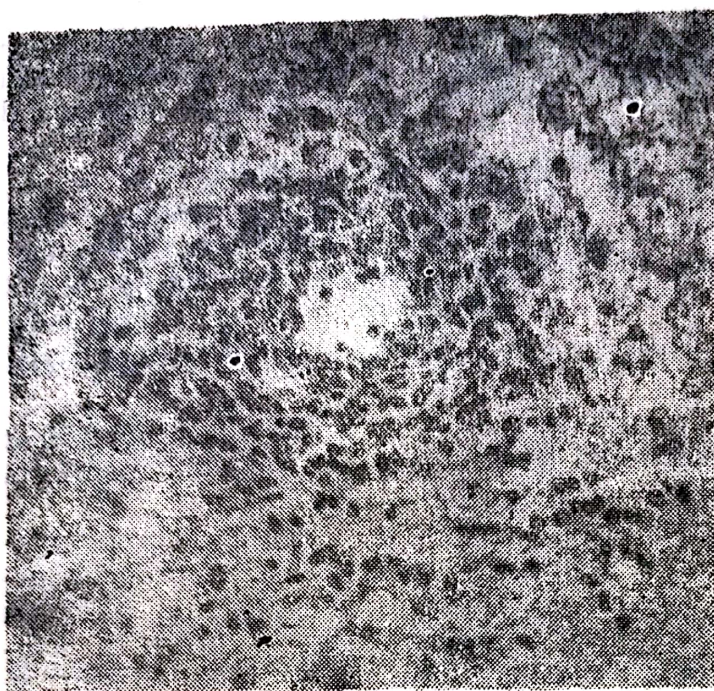


Fig. 16 Encefalomielită alergică experimentală. Infiltrat perivenular cu celule de tip limfoid în punte. Col. Hematoxilină-eosină. Oc. 5. Ob. 20.



Fig. 17 Encefalomielită alergică experimentală. Leziuni demielinizante perivenulare în substanța albă subcorticală. Col. Spielmeyer. Oc. 5. Ob. 12.

a. *Probele anatomice* rezultă din similitudinea de substrat morfolologic cu encefalitele secundare vaccinale și din bolile infecțioase eruptive.

b. *Probele clinice* sînt furnizate de concomitența bolii cu variate sindroame alergice, agravarea ei la infecții intercurrente și sensibilitatea bolnavului la transfuzia de plasmă; se mai adaugă evoluție ciclică.

c. *Probele biologice* constau în modificări ale spectrului proteic sanguin și, în special, lichidian.

d. *Probele experimentale* se bazează pe reproducerea la animal a unei afecțiuni asemănătoare după inocularea de substanță nervoasă sterilă (encefalomielită alergică experimentală) (fig. 16 și 17) (Șerban, M. — 1971).

2. *Desfășurarea mecanismului neuroalergic autoimun* include succesiunea probabilă a următoarelor evenimente: infecția virală permeabilizează bariera hemato-cerebrală și eliberează în circulație un factor antigenic, care rezultă dintr-o primă dezintegrare a tecilor de mielină; sistemul reticulohistiocitar răspunde prin anticorpi celulari și umorali, care pătrund în parenchimul nervos central, unde determină cea de a doua dezintegrare a tecilor de mielină (placa de scleroză) (Pette, E. — 1961).

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

1. Natura leziunilor.

Scleroza în plăci este o boală a mielinei. Substratul ei morfopatologic constă din multiple plăci de scleroză, cu dimensiuni variind de la o gămălie de ac până la o palmă de copil.

Placa de scleroză se constituie printr-un proces de demielinizare primară, care interesează selectiv teaca de mielină; filamentul axial rămâne indemn, *disociație mielino-axonală*.

Procesul de demielinizare primară se desfășoară astfel: inițial, într-un teritoriu perivenular, ușor infiltrat cu limfo-plasmocite, se produce, în mod centrifug, dezintegrarea sudanofilă a mielinei; ulterior, după o modalitate centripetă, zona afectată este invadată de nevroglia fibroasă, rezultând o leziune cu structură zonală: central — infiltrat celular, periferic — nevrogliie fibroasă, intermediar — produși de dezintegrare mielinică (Fig. 18); în ultimă instanță, glioză transformă leziunea într-o cicatrice (placa de scleroză) (Lumsden, C. E. — 1970.) Se păstrează în-



Fig. 18 Scleroză în plăci. Infiltrat perivenular cu celule de tip limfoid într-o placă de scleroză. Col. Hematoxilină-eosină. Oc. 5. Ob. 10.



Fig. 19. Scleroză în plăci. Multiple focare perivenulare, cu caracter confluent, dispuse juxtaventricular. Col. Spielmeyer.

să un permanent și imprevizibil potențial evolutiv; oricând, demielinizarea poate reîncepe, asigurând progresia periferică a plăcii de scleroză.

2. **Topografia leziunilor.** Plăcile de scleroză sînt dispersate în substanța albă din întreg parenchimul nervos central (explică polimorfismul simptomatologic al bolii). Ele interesează preferențial regiunile periventriculare și subependimare (Fig. 19).

3. **Caracteristicile demielinizării.** Placa de scleroză se particularizează prin demielinizare primară sudanofilă, dispoziție perivenulară, infiltrat celular redus, structurare zonală, progresie periferică și vîrstă diferită (Guazzi, G. C. și Macchi, G. — 1962).

4. **Evoluția leziunilor** este *ciclică*, dar după o modalitate capricioasă: stingerea procesului de demielinizare în plăcile constituite și remielinizarea consecutivă răspund de remisia manifestărilor neurologice iar reaprinderea procesului de demielinizare, în plăcile constituite, sau apariția de noi plăci, ocazionează agravarea manifestărilor neurologice. Datorită acestei modalități evolutive, substratul morfolezional al bolii se compune din plăci de scleroză cu vîrstă diferită.

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. **Perioada de incubație** nu se cunoaște. Din cercetările privind frecvența comparativă a bolii la populațiile migratorii față de populațiile autohtone, această perioadă ar fi de 9—13 ani (Mc. Alpine, D. și colab. — 1968).

2. **Perioada de debut.** Scleroza în plăci debutează, mai des, insidios. Oricare dintre simptomele ce apar în perioada de stare pot marca debutul afecțiunii. Frecvent se constată: *tulburări oculare, vestibulare, motorii și senzitive* (Géraud, J. — 1962).

a. *Tulburările oculare* constau în scăderea acuității vizuale, sco-toame, prin nevrită optică retrobulbară; diplopie, datorată paraliziei nervului abducens sau motor ocular comun.

b. *Tulburările vestibulare* se exprimă prin amețeli, uneori cu caracter vertijinos, alteori permanente și fără senzație de deplasare; se exteriorizează în nistagmus și deviații tonice nesistematizate.

c. *Tulburările motorii* produc neîndemînare în executarea mișcărilor de finețe sau dificultate la mers, încadrîndu-se fie într-un sindrom cerebelos, fie într-un sindrom piramidal.

d. *Tulburările senzitive* comportă mai des variate senzații pareste-zice la nivelul membrelor.

3. **Perioada de stare** se manifestă, de obicei, printr-un *sindrom encefalomicelitic* cu un polimorfism excesiv; expresiile strict encefalitică sau strict mielitică ale bolii sînt de asemenea posibile. Febra lipsește. Sindromul encefalomicelitic cuprinde, alături de *simptomele comune*, variate *alte simptome* (Kurtzke, J. F. — 1970).

a. *Simptomele comune.* În mod clasic, scleroza în plăci se caracterizează prin *tetrada simptomatică Charcot*: mers spastico-cerebelos, tremurătură intențională, vorbire scandată și nistagmus. Această tetradă

simptomatică sintetizează de fapt trei sindroame majore, a căror asociere este deosebit de semnificativă: *sindromul piramidal, sindromul cerebelos și sindromul vestibular*.

— *Sindromul piramidal* se manifestă, de regulă, printr-o *parapareză (-plegie) spastică* cu hipertonie musculară exprimată, hiperreflexie osteotendinoasă importantă, abolirea constantă și precoce a reflexelor cutanate abdominale (foarte sugestivă pentru diagnostic) și o extrem de bogată gamă de reflexe patologice. Împietează asupra mersului, căruia îi conferă un caracter spastic.

Orice altă topografie a sindromului piramidal este posibilă.

— *Sindromul cerebelos* răspunde de calitatea ezitantă a mersului și de vorbirea scandată. Comportă o *tremurătură, intențională accentuată*. Celelalte semne cerebeloase (dismetrie, adiadocokinezie, asinergie, hipertonie musculară) sînt mai estompate.

— *Sindromul vestibular*. *Subiectiv*, survin amețeli, uneori senzații vertijinoase, iar *obiectiv*, se evidențiază un *sindrom vestibular disarmonic*: nistagmus multiplu, variat (deseori rotator), deviații tonice nesistematizate ale trunchiului și membrelor superioare.

b. *Alte simptome* sînt extrem de diferite.

— *Manifestările de nervi cranieni*. Bolnavii prezintă deseori scăderea *acuității vizuale și modificări de câmp vizual* (nevrită optică retrobulbară sau atrofie optică). Ele au, de obicei, un caracter tranzitor. Sînt frecvente *paralizările oculare* și, în special, paralizia nervului abducens. În unele cazuri se constată *nevralgie trigeminală* cu caracter esențial. *Paralizia facială* este, mai des, de tip central (însoțește o hemiplegie) decît de tip periferic. Exceptional, se realizează *surditate* și uneori se constituie *paralizii de nervi bulbari*.

— *Tulburările de sensibilitate*. Relativ frecvent se adaugă *tulburări de sensibilitate*. *Subiectiv*, apar diferite acuze parestezice: furnicături, amorțeli, senzație de rece, senzație de descărcare electrică la anteflexia capului — *semnul Lhermitte*; iar, *obiectiv*, se constată hipoestezie pentru una sau alta din modalitățile de sensibilitate, cu repartiție somatică variată.

— *Disfuncțiile vezico-sfincteriene și genitale*. Deseori survin *tulburări sfincteriene*: incontinență sau retenție de urină; constipația este frecventă, și *tulburări sexuale*: impotență, frigiditate.

— *Simptomele rare*. Se mai constată: *amiotrofii, semne extrapiramidale, crize epileptice; tulburări psihice*, reprezentate, în special, prin „*euforia sclerotică*“, stare de euforie, care contrastează flagrant cu gravitatea bolii.

7. MODIFICĂRILE PARACLINICE

Sînt semnificative datele complementare oferite de *examenul oftalmoscopic, probele vestibulare instrumentale și examenul lichidului cefalorahidian*.

1. Examenul oftalmoscopic poate evidenția decolorarea bitemporală a papilelor optice (consecință atrofică a nevritei optice retrobulbare) și periflebita retiniană.

2. Probele vestibulare instrumentale sînt, de obicei, pozitive furnizînd relații de sindrom disarmonic.

3. Examenul lichidului cefalorahidian are o discutabilă utilitate diagnostică. Oricum, rezerva față de rahicenteză (eventual efect agravant) nu se justifică în practică.

1. *Caracterele fizice.* Lichidul cefalorahidian este clar și normotensiv; la probele manometrice se pot obține indicații de blocaj lichidian, în condițiile unei arahnoidite cronice spinale asociate.

2. *Modificările biochimice și citologice.* Mai des, în perioadele evolutive ale bolii, se constată: hiperproteinoză discretă (40—50 mg%) cu hipergamaglobulinorahie (12—25%) și pleiocitoză redusă, în general cu limfocitoză (2—10 celule/ml). Creșterea gamaglobulinorahiei se face pe seama IgG; această modificare cîștigă în valoare dacă apare în absența hipergamaglobulinemiei (Tourtelotte, W. W. — 1970). Se consideră semnificativă prezența plasmocitului.

3. *Alte modificări.* RBW este negativă, dar reacția cu benzoe-coloidal se pozitivază. Spre deosebire de neurosifilis, în scleroza în plăci, curba de pozitivare a reacției cu benzoe-coloidal apare deviată spre dreapta.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Boala are o evoluție cronică și ciclică, în puseuri, deosebit de caracteristică, în cadrul căreia perioade de agravare alternează cu perioade de remisie. În timp, desfășurarea afecțiunii urmează o linie ascendentă: fiecare puseu adaugă noi simptome iar fiecare remisie rămîne incompletă. Întreaga evoluție durează ani sau zeci de ani.

Vindecarea nu este posibilă. Afecțiunea produce infirmități grave și, în cele din urmă, moartea bolnavului (accidente bulbare, infecții intercurrente).

9. FORMELE CLINICE

Se împart după simptomatologia predominantă, gravitate, evoluție, vîrstă și etiologie (Géraud, J. — 1962)

1. După simptomatologia predominantă:

a. *Formele encefalomielitice* cuprind forma comună și forma vestibulo-spinală.

b. *Formele encefalitice* sînt reprezentate de forma cerebrală cu hemiplegie, epilepsie, sindrom pseudobulbar și tulburări psihice; forma oculară, forma vestibulară, forma cerebeloasă și forma bulbară.

c. *Formele mielitice (tip mielită diseminată)* se ordonează în forma spinală cu parapareză (-plegie) spastică, tulburări senzitive de tip cordonal, tulburări sfincteriene și genitale; forma amiotrofică și forma dure-roasă.

2. După gravitate se constituie forma frustă, forma ușoară (benignă), forma gravă.

3. După evoluție apar forma cronică ciclică, forma cronică progresivă, forma fixată și forma acută (este excepțională).

4. După vîrstă se individualizează forma infantilă, forma tardivă (debut la 40—50 ani).

5. După etiologie. Alături de forma sporadică, uneori survine forma familială.

10. DIAGNOSTICUL POZITIV

Fundamentarea pe tetrada Charcot, ilustrînd un sindrom encefalomielitic, în care se intrică semne piramidale, cerebeloase și vestibulare este obișnuită. În prezent, se apreciază că *tetrada Charcot* nu apare decît în 10—15% din cazuri. De aceea, o mai mare importanță practică deține *triada Marburg*: decolorare bitemporală a papilelor optice, areflexie cutanată abdominală și spasticitate (Schrader A. — 1965). Indiferent de expresia clinică, *evoluția ciclică* rămîne un indispensabil criteriu de identificare.

11. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Scleroza în plăci poate imita, prin polimorfismul său simptomatologic, orice altă afecțiune a sistemului nervos central. În practică, ea trebuie diferențiată, în special de: *degenerescențele spinocerebeloase*, *tumorile de fosă posterioară* și *malformațiile articulației cranio-vertebrale*.

1. *Degenerescențele spinocerebeloase* suscită cele mai dificile probleme. În cazurile de frontieră, tara ereditară și evoluția cronică progresivă (neciclică) a acestor afecțiuni pot constitui elemente de diagnostic diferențial.

2. *Tumorile de fosă posterioară* dezvoltă precoc un sindrom de hipertensiune intracraniană și comportă semne de localizare mai focalizată. Soluționarea diagnostică depinde însă de explorările paraclinice: arteriografie vertebrală, ventriculografie.

3. *Malformațiile articulației cranio-vertebrale* (platibazia, impresiunea bazilară) se manifestă prin dureri cervico-occipitale, „gît scurt” și semne de fosă posterioară; examenul radiografic simplu (inclusiv tomografia) este edificator.

12. TRATAMENTUL

Scleroza în plăci nu se pretează la profilaxie. Tratamentul bolii este exclusiv curativ: *igieno-dietetic, medicamentos și de reabilitare.*

12.1. TRATAMENTUL IGIENO-DIETETIC

Include repausul și alte măsuri de igienă și regim alimentar.

1. **Repausul.** Se recomandă repaus relativ cu evitarea eforturilor fizice și psihice susținute precum și a expunerii la frig, umezeală, curenți de aer, soare și căldură excesivă.

2. **Măsurile de igienă** vizează îngrijirea tegumentelor și supravegherea atentă a funcțiilor sfincteriene.

3. **Regimul alimentar.** Este de preferat un regim alimentar mai degrabă hipocaloric, dar bogat în vitamine. Creșterea ponderală excesivă prin supraalimentație și insuficienta activitate fizică poate constitui un factor de agravare a deficitului motor.

12.2. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Nu există, până în prezent, nici o *medicație etiologică* cu eficacitate probată; de aceea tratamentul medicamentos rămâne *patogenetic și simptomatic.*

12.2.1. TRATAMENTUL ETIOLOGIC

Ipotetica determinare virală lentă (posibil rugeolică) a sclerozei în plăci motivează această modalitate de terapie, al cărei arsenal rămâne redus: *imunoglobulină specifică antirugeolică și amantadină.*

1. **Imunoglobulina specifică antirugeolică⁽⁺⁾** se prezintă în fiole de 2 ml. sol. 10%. Se administrează exclusiv în inj. i.m., după următoarea schemă: inițial, 0,2 ml/kg. corp (fără a depăși 10 ml) iar, ulterior, 2—4 ml/2 săptămâni, timp de 3 luni.

2. **Amantadina (Viregyt^(R), Symmetrel^(R)).** Utilizată mai ales în tratamentul sindromului parkinsonian, își bazează indicația, în scleroza multiplă, pe efectul său antivirotic (Liversedge, L. A. — 1977). Se administrează în caps. de 100 mg, în doza de 2×100 mg/zi.

12.2.2. TRATAMENTUL PATOGENETIC

Urmărește două obiective importante: *stingerea mecanismului inflamator alergic și stimularea procesului de remielinizare.*

1. **Medicația antiinflamatorie și antialergică** se compune din **cura Kreindler și imunosupresoare.**

a. **Cura Kreindler** reprezintă un tratament prelungit discontinuu, care utilizează o asociație de medicamente „desensibilizante”, în serii repetate. Fiecare serie de tratament durează 14 zile și constă din *Salicilat de sodiu*, de preferință *Glucosalil*⁽⁺⁾, soluție 10%, 10 ml/zi (injecții i.v.); *Tiosulfat de sodiu*⁽⁺⁾, soluție 10%, 10 ml/zi (injecții i.v.); *Aminofenazonă*, soluție 5% (preparată și sterilizată extemporaneu), în doze progresiv crescînde de la 1 ml/zi pînă la 10 ml/zi (injecții i.v.); și *Histamina*⁽⁺⁾, soluție 0,1 g %, 1 fiolă/a doua zi (în 2—3 papule i.d.). Se instituie 5—6 serii de tratament pe an (Kreindler, A. și Voiculescu, V. — 1972).

b. **Imunosupresoarele** sînt reprezentate prin **ACTH-Cortizon** și **alte imunosupresoare.**

— **ACTH-ul și Cortizonul.** Preparatele, dozele și modul de administrare sînt incluse în descriția generală a encefalitelor și encefalomielite-lor virotice. Se poate încerca aplicarea Cortizonului după modalitatea „alternantă” (100 mg/a doua zi la orele 8 dimineața), cu intenția de a nu interfera secreția cortizolică endogenă (Mareș, A. și Nisipeanu, P. — 1973).

— **Alte imunosupresoare.** Se utilizează *Serul antilinfocitar* și variate **medicamente imunosupresoare:** *Imuran*^(R) (*Azathioprin*^(R)), *Leukeran*^(R) (*Chlorambucil*^(R)), *Ciclophosphamin*^(R) (*Endoxan*^(R)) etc. (Mareș, A. — 1973; Mareș, A. și Nisipeanu, P. — 1973). Dezvoltă efecte secundare nefavorabile și nu oferă rezultate suficient de concludente (Sibley, W. A. — 1970). De aceea, pentru majoritatea situațiilor se preferă tratamentul cu ACTH-Cortizon.

2. **Medicația cu efect metabolic (remielinizant)** este constituită de **vitaminele din grupul B** și, îndeosebi, de vitamina B₁ și B₁₂. Se administrează după schema indicată la descriția generală a encefalitelor și encefalomielite-lor virotice.

12.2.3. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

În principal, vizează *spasticitatea, senzațiile vertijinoase și tulburările vezico-sfincteriene.*

1. **Combaterea spasticității** trebuie practică cu prudență întrucît diminuarea spasticității poate agrava deficitul motor.

a. **Substanțele miorelaxante:**

— *Tolperisonul* (*Mydocalm*^(R)), draj. (de 50 mg), în doza de 150—500 mg/zi, acționează prin blocaj polisinaptic la nivelul sistemului nervos central.

— *Clorzoxazona* (*Clorzoxazon*⁽⁺⁾, *Paraflex*^(R)), compr. (de 250 mg), se administrează în doza de 750 mg până la 2 g/zi; mecanismul farmacodinamic se aseamănă cu acela al *Tolperisonului*.

— *Baclofenul* (*Liorésal*^(R)) este un derivat de GABA, recent introdus în terapie. Reduce spasticitatea deprimând activitatea motoneuronilor gama. Preparatul *Liorésal*^(R) se prezintă sub forma de compr. (de 10 și 25 mg), doză: 30—75 mg/zi.

b. *Substanțele neuroleptice cu efect miorelaxant*. Acțiunea principală a acestor substanțe este psihotropă; posedă însă și un efect decontracturant.

— *Clorpromazina*. Preparatele comune sînt *Clordelazin*⁽⁺⁾, draj. (de 25 mg), și *Plegomazin*^(R), fiole (5 ml/25 mg); doză: 50—150 mg/zi.

— *Clordiazepoxidul* (*Napoton*⁽⁺⁾, *Librium*^(R)), draj. (de 5 mg și 10 mg), în doză de 20—100 mg/zi.

— *Diazepamul* (*Diazepam*⁽⁺⁾, *Valium*^(R)), compr. (de 2 mg și 10 mg), se utilizează în doza de 6—30 mg/zi.

2. Combaterea senzațiilor vertijinoase.

a. *Proclorperazina* (*Emetiral*⁽⁺⁾), draj. (de 5 mg) și supozitorii (de 5 mg și 25 mg), în doză de 15—30 mg/zi.

b. *Tietilperazina* (*Torecan*^(R)), draj. și fiole de 1 ml (de 6,5 mg), în doză de 6,5 mg până la 19,5 mg/zi (1—3 draj./zi sau 1 fiolă/zi).

3. *Corectarea tulburărilor vezico-sfincteriene* se referă nu atât la retenția și incontinența urinară completă, cât la disurie și imperiozitate micțională.

a. *Retenția și incontinența urinară completă* impun fie sonda permanentă (la retenție urinară) fie aparat (articul de îmbrăcăminte) de contenție (la incontinență urinară).

b. *Disuria (vezica atonă)* poate beneficia de efectul colinomimetic (contractia detrusorului și relaxarea sfincterului uretral intern), pe care-l asigură medicația anticolinesterazică:

— *Neostigmina* (*Miostin*⁽⁺⁾, *Prostigmin*^(R), *Neoeserin*^(R)), compr. de 15 mg, în doza de 30—45 mg/zi.

— *Piridostigmina* (*Mestinon*^(R), *Kalymin*^(R)), compr. de 10 mg și draj. de 60 mg, în doza de 60—120 mg/zi.

c. *Imperiozitatea micțională (vezica „neinhibată” sau „iritabilă”)*. Se contează pe acțiunea colinolitică (relaxarea detrusorului și contractia sfincterului uretral intern) a unor substanțe de tip atropinic (Popoviciu, L. și Pascu, I. — 1979):

— *Propantelina* (*Pro-Banthine*^(R)), draj. de 15 mg, în doză de 45 mg/zi.

— *Imipramina* (*Antideprin*⁽⁺⁾, *Tofranil*^(R)), draj. de 25 mg, în doză de 50—75 mg/zi.

12.3. REABILITAREA

Pe lângă celelalte modalități de tratament, reabilitarea cuprinde *kinetoterapia activă și pasivă, gimnastica medicală*. Procedurile de kine-toterapie menționate se adaptează la forma clinică de boală. Ele trebuie aplicate cu prudență evitând oboseala și surmenajul bolnavului. *Ergote-rapia și reinserția sociofamilială* reprezintă de asemenea importante as-pecte ale reabilitării în scleroza în plăci (Broman, T. — 1970).

ALTE LEUCOENCEFALITE (ENCEFALITE DEMIELINIZANTE) ȘI LEUCOENCEFALOMIELITE (ENCEFALOMIELITE DEMIELINIZANTE SAU LEUCONEVRAXITE) PRIMITIVE

Din același cadru nosologic cu *scleroza în plăci* mai fac parte *alte leucoencefalite (encefalite demielinizante) și leucoencefalomielite (encefalomielite demielinizante sau leuconevraxite) primitive* (Drăgănescu, St. și Olteanu, I. — 1955, 1957).

Îndeosebi *caracterul demielinizării*, ca fundamentală alterație morfo-funcțională, justifică unicitatea acestor afecțiuni: atât în *scleroza în plăci* cât și în celelalte *leuconevraxite primitive*, *tecile de mielină*, normal constituite, suferă un proces de dezintegrare (*mielinoclazie*) pînă la treapta de *esteri de colesterol* (Cumings, J.N. — 1955, 1960).

1. SISTEMATIZAREA ANATOMO-CLINICĂ

Unele particularități anatomo-patologice și clinice disting: *encefalomielita diseminată acută, neuromielita optică (oftalmoneuromielita sau boala Devic), encefalita periaxială difuză (boala Schilder) și leucoencefalita periaxială concentrică (boala Baló)*.

1.1. ENCEFALOMIELITA DISEMINATĂ ACUTĂ

1. **Definiția.** Forma sa primitivă reprezintă uneori o boală de sine stătătoare, alteleori însă, marchează, sub o alură acută, primele manifestări de *scleroză în plăci*, individualizînd *scleroza în plăci acută* (Lhermitte, F. și Gautier, J. C. — 1972). Trebuie deosebită de encefalomielita diseminată acută secundară postinfecțioasă sau postvaccinoterapică.

2. **Anatomia patologică.** Leziunile morfopatologice se dispun perivenu-lar în substanța albă din encefal și măduvă. În *varianta comună*, demielini-zările interesează teritorii infiltrate cu celule mononucleare și micro-

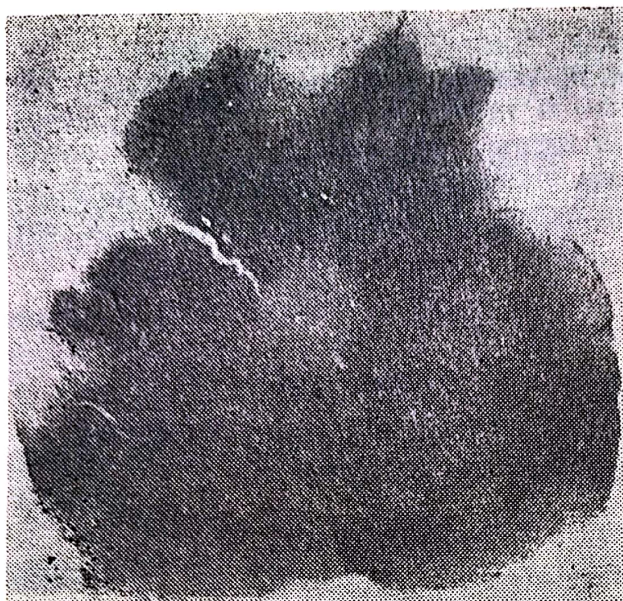


Fig. 20 Encefalomielită diseminată acută. Demielinizări multiple în punte în teritorii periventriculare infiltrate cu celule mononucleare și microgliale. Col. Spielmeyer.

gliale (fig. 20) Varianta hiperacută a fost descrisă sub denumirea de *leucoencefalită hemoragică acută* (Hurst, E. V. — 1941); ea se caracterizează prin alterații mielinice în zone infiltrate cu polimorfonucleare, exudat fibrinos, hemoragii diapedetice (Alvord, E. C. jr. — 1970).

3. Aspectul clinic. Asociat la hipertermie, se instalează brutal un *sindrom grav de encefalomielită* comportînd: cefalee, greață și vărsături, nistagmus, ataxie cerebeloasă, deficite motori de tip hemi-, para sau tetraplegic, tulburări sficteriene etc. În sînge — leucocitoză polimorfonucleară, iar în lichidul cefalorahidian — hiperproteinorahie și pleiocitoză cu polimorfonucleare.

De obicei, evoluează spre exit în 1—6 zile; mai rar se remite complet ori incomplet, fie definitiv fie temporar (poate recidiva ca o veritabilă scleroză multiplă).

1.2. NEUROMIELITA OPTICĂ (OFTALMONEUROMIELITA SAU BOALA DEVIC)

1. Definiția. Se definește prin combinația *nevrită optică bilaterală — mielită acută*. Natura bolii este discutabilă: formă acută de scleroză în plăci, variantă de encefalomielită diseminată acută sau entitate patologică independentă (Cloys, D. E., și Netscky M. G. — 1970).

2. Anatomia patologică. În esență, substratul morfolezional al bolii asociază o leziune demielinizantă a nervilor optici și a chiasmei optice la o mielită, mai des transversă, cu caracter necrotic (Fig. 21^{s-22}).

3. Aspectul clinic. De obicei, debutează brusc,

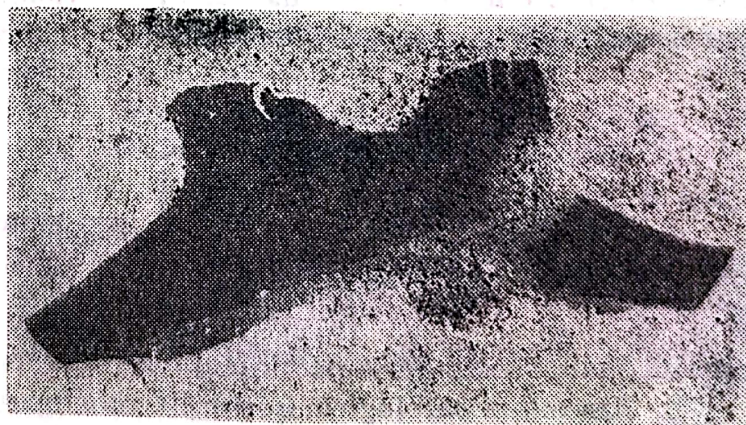


Fig. 21 Boală Devic. Leziune demielinizantă în chiasma optică. Col. Spielmeyer.

cu febră; în unele cazuri febra lipsește. Simptomatologia neurologică alături de tulburări vizuale și manifestări medulare, care survin concomitent sau succesiv, dar fără o anume ordonare, într-un scurt interval de timp (cîteva zile — săptămîni).

Tulburările vizuale se exprimă prin scăderea bilaterală a acuității vizuale pînă la orbire, cu fund de ochi, de regulă, normal (nevrită optică retrobulbară), și alterații ale cîmpului vizual (scotoame, hemianopsie bitemporală). Manifestările medulare realizează, în concordanță cu dispoziția „transversă” a leziunii morfopatologice, un sindrom de secțiune completă. În lichidul cefalorahidian se evidențiază hiperproteinoză, uneori foarte ridicată, și pleiocitoză moderată cu limfocite și polimorfonucleare (Elliott, F. — 1971.)

Evoluția bolii se derulează fie spre deces, în 5—6 zile — mai multe luni (prin progresie ascendentă tip Landry, infecții intercurrente), fie spre vindecare cu sau fără sechele.

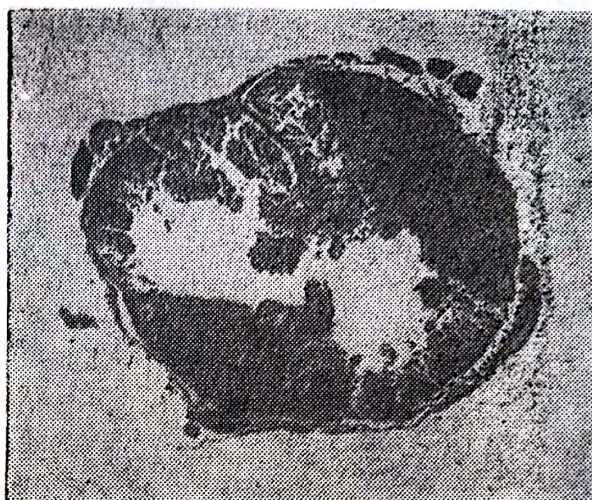


Fig. 22 Boală Devic. Mielită necrotică cervicală. Col. Spielmeyer.

1.3. ENCEFALITA PERIAXIALĂ DIFUZĂ (BOALA SCHIL'DER)

1. **Definiția.** A fost izolată de către Schilder P. (1912) constituind tipul *mielinoclastic de scleroză cerebrală difuză* (Poser, Ch. M. — 1970). Pe lângă boala Schilder, sclerozele cerebrale difuze mai includ leuco-distrofiile și panencefalitele primitive de tip van Bogaert (Poser, Ch. M. și van Bogaert, L. — 1956).

Denumirea de *encefalită periaxială difuză* se referă la caracterul alterațiilor morfologice (demielinizare periaxială respectînd filamentul axial) și la extinderea lor cerebrală.

2. **Anatomia patologică.** În centrul oval al hemisferelor cerebrale, bilateral, mai frecvent la nivelul lobilor occipitali, se formează arii vaste de demielinizare care nu respectă decît fibrele subcorticale în U. Numai întinderea acestor arii stabilește distincția față de scleroza în plăci.

3. **Aspectul clinic.** Afecțiunea interesează vîrsta copilăriei (sub 14 ani), exteriorizîndu-se prin variate manifestări neurologice și psihice, care au fost grupate în următoarele forme (Lhermitte, H. — 1950): (a) *forma progresivă*, cu tulburări psihice, cecitate, surditate și semne piramidale; (b) *forma polisclerotică*, asemănătoare cu scleroza multiplă; (c) *forma pseudotumorală*; (d) *forma psihiatrică*, cu grave dezordini psihice de tip demență (schizofrenie), manie, melancolie. Lichidul cefalorahidian prezintă uneori o discretă hiperproteinoză și ușoară limfocitoză.

Evoluția este subcronică: moartea survine implacabil după 2—3 ani.



Fig. 23 Boală Balé. Leziune demielinizantă cu aspect difuz și concentric în substanța albă a lobului occipitotemporal. Col. Spielmeyer.

1.4. LEUCOENCEFALITA PERI-AXIALĂ CONCENTRICĂ (BOALA BALÓ)

1. Definiția. Reprezintă o variantă de scleroză cerebrală difuză tip Schilder, care se particularizează prin organizarea macroscopică concentrică a ariei de demielinizare — *scleroză concentrică* (Baló, J. — 1927).

2. Anatomia patologică. Procesul de demielinizare formează zone inelare alterând, după o modalitate concentrică, cu zone indemne (Fig. 23); în cazurile „majore”, leziunile sînt întinse și se situează bilateral — simetric, în substanța albă a hemisferelor cerebrale (Courville, C. B. — 1970).

Demielinizarea concentrică a fost comparată cu fenomenul fizico-chimic din *inelele lui Liesegang*: depunerea unei picături de nitrat de argint în gelatina ce conține bicromat de amoniu realizează inele concentrice de bicromat de argint. De aceea, în explicarea leziunii s-a invocat difuzarea succesivă, în substanța albă, a unui „ferment lecitinolic” din lichidul ventricular (Hallervorden, J. și Spatz, H. — 1933).

3. Aspectul clinic nu este caracteristic. Mai frecvent, boala debutează brusc la o vîrstă tînră. Se manifestă printr-o *simptomatologie pseudo-tumorală* implicînd, în principal, diferite tulburări psihice și motorii. În *lichidul cefalorahidian* se pot observa reduse modificări inflamatorii: hiperproteinorahie și limfocitoză.

În mod rapid (cîteva luni), boala evoluează progresiv spre moarte.

2. DIAGNOSTICUL

Întîmpină dificultăți importante. Encefalomielite diseminată acută și neuromielita optică reclamă diferențierea față de *encefalomielitele de origine sigur virală*. În sclerozele cerebrale difuze tip Schilder-Baló trebuie să se excludă *procesele tumorale*. Nu numai examinările de laborator și radiografia cu substanță de contrast ci și biopsia cerebrală pot contribui la orientarea diagnosticului.

3. TRATAMENTUL

Se administrează doze ridicate de ACTH și Cortizon. Rezultatele sînt total nesatisfăcătoare.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

1. DEFINIȚIA

Cu o denumire fără semnificație, *leucoencefalopatia multifocală progresivă* constituie o neuroinfecție primitivă, cu apariție sporadică, indusă de un virus incomplet identificat, care acționează asupra encefalului printr-un mecanism de agresiune directă. Substratul morfolologic constă în leziuni demielinizante, mai ales în substanța albă subcorticală; clinic, se manifestă printr-o simptomatologie heteromorfă, deopotrivă psihică și neurologică, și evoluție acută sau subacută spre moarte.

2. ETIOLOGIA

Se consideră că afecțiunea este cauzată de un agent inframicrobian cu proprietăți oncogenetice, care-și susține înrudirea cu *virusul Papova* prin probe *electronmicroscopice* (similitudine de particule incluse în oligodendrocite) și *reacții serologice* la substanța cerebrală (Adams, R. D. și Victor, M. — 1979).

3. EPIDEMIOLOGIA

Leucoencefalopatia multifocală progresivă survine la *vîrsta adultă*. În mod caracteristic, ea se grefează pe un *fond debilitant*: reticuloze tumorale (leucemie cronică, limfosarcom, boală Hodgkin), sau inflamatorii (sarcoidoză Besnier-Boeck-Schaumann, tuberculoză), carcinoame, tratament prelungit cu imunosupresoare.

4. PATOGENEZA

Un virus de tip Papova a fost cultivat din creierul pacienților cu *leucoencefalopatie multifocală progresivă* (Padgett, B. L. și colab. — 1971), motivînd *mechanismul de atac direct*.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

1. **Natura leziunilor.** Predomină *modificările degenerative neuronale*. În substanța albă, pe întinderi variabile, se formează mai degrabă *alterații necrotice* decât *leziuni demielinizante*, întrucât respectarea filamentelor axiale este cu totul relativă (Elliott, F. A. — 1971).

Se mai asociază *modificări reactive astrocitare*, cu metamorfoză gigantocelulară, și *incluzii intranucleare în oligodendrocite*.

Nu se descrie o autentică *participare inflamatorie vasculară*.

2. **Topografia leziunilor.** În principal, este afectată *substanța albă subcorticală*, dar, procesul morfolezional se poate extinde la *trunchiul cerebral și cerebel*.

3. **Evoluția leziunilor.** În mod progresiv și rapid, *alterațiile anatomo-patologice cresc în intensitate, dimensiuni și distribuție*.

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. **Perioada de incubație** nu s-a precizat încă.

2. **Perioada de stare.** Un sindrom encefalitic polisimptomatic și heteromorf, fără febră, implicând atât *tulburări psihice* cât și *semne neurologice*, definește aspectul clinic al acestor afecțiuni.

a. *Tulburările psihice* constau, mai ales, în episoade de confuzie, demență și, în stadiul final, comă.

b. *Semnele neurologice* cuprind anomalii ale funcțiilor elaborate: afazie, apraxie, agnozii; și ale funcțiilor elementare: defecte de câmp vizual, semne piramidale (hemipareză, tetrapareză), mai rar crize epileptice și ataxie cerebeloasă (Cambier, J. și coab. — 1975).

7. MODIFICĂRILE PARACLINICE

În general, *investigațiile paraclinice uzuale* nu furnizează date cu valoare diagnostică.

1. **Lichidul cefalorahidian** se păstrează normal iar *examenul electroencefalografic* evidențiază alterații nespecifice.

2. **Tomografia computerizată electronică** poate însă identifica și localiza leziunile cu suficientă exactitate.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Boala evoluează *acut sau subacut*, în decurs de 3—6 luni, spre exit.

9. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se formulează avînd în vedere: *vîrsta adultă, condiția debilitantă de fond, îndeosebi neoplazică, heteromorfismul manifestărilor encefalitice și informația oferită de tomografia computerizată electronică.*

10. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

În special, *determinările secundare pe encefal ale reticulozelor tumorale ori inflamatorii și metastazele cerebrale ale carcinoamelor viscerale obligă la atitudinea de diferențiere. Soluționarea depinde de explorarea paraclinică: pneumoencefalografie, angiografie, tomografie computerizată electronică.*

11. TRATAMENTUL

Nici o modalitate de terapie nu este eficientă în *leucoencefalopatia multifocală progresivă.*

PANENCEFALITA EUROPEANĂ SEZONIERĂ (DE PRIMĂVARĂ-VARĂ)

1. DEFINIȚIA

Este o neuroinfecție primitivă, epidemică sau sporadică, determinată de un arbovirus, care se transmite de la animale la om prin intermediul unor specii de căpușă. Virusul afectează sistemul nervos central printr-un mecanism de atac direct, producînd leziuni care interesează atît substanța cenușie cît și substanța albă. Clinic se manifestă printr-o simptomatologie polimorfă de tip encefalitic sau encefalomicelitic și printr-o evoluție, în general, acută și gravă.

2. ETIOLOGIA

Boala este determinată de un arbovirus.

VIII. 3. EPIDEMIOLOGIA

1. **Modul de apariție.** Survine *epidemic* sau *sporadic*, în regiunea siberiană (panencefalita siberiană sau panencefalita de taiga) și în Europa centrală (panencefalită din Europa centrală). S-au descris cazuri de panencefalită sezonieră și în țara noastră.

2. **Sezonul.** Preferă sezonul de *primăvară-vară* (panencefalita de primăvară-vară).

3. **Sursa de infecție și rezervorul de virus.** Se găsesc la diferite *animale rozătoare* (iepure, arici, cârtiță) și *păsări* (găinușe de munte, privighetoare etc).

4. **Modul de transmitere.** Boala se transmite de la animale la om prin intermediul unor *specii de căpușă*: *Ixodes ricinus* și *Ixodes persulcatus* (panencefalita de căpușă).

5. **Profesiunea.** Afectează, cu predilecție, *muncitorii forestieri*.

4. PATOGENEZA

Virusul panencefalitei sezoniere, inoculat prin mușcătură de căpușă, pătrunde în sânge și se fixează apoi pe sistemul nervos central.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Se constată *leziuni inflamatorii meningeale* și *leziuni de tip panencefalitic*, cu implicarea predominantă a substanței cenușii, care se dispersează în întreg parenchimul nervos central. În substanța cenușie, alterațiile morfologice interesează scoarța cerebrală, nucleii subcorticali, nucleii proprii ai trunchiului cerebral și nucleii nervilor cranieni, olivele cerebeloase și coarnele anterioare ale măduvei cervicale (van Bogaert, L. și Radermecker, J. — 1963).

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. **Perioada de incubație** este de 3—45 zile.

2. **Perioada de debut.** Afecțiunea debutează brusc cu agitație și delir sau, dimpotrivă, somnolență și torpoare, uneori apar crize epileptice; se adaugă semne meningeale și febră ridicată (39°—40°).

Manifestările de debut durează 2—3 zile, după care boala trece în perioada de stare, fie direct, fie prin intercalarea unui interval remisiv de 7—8 zile (instalare bifazică).

3. Perioada de stare se caracterizează printr-un *sindrom meningoencefalomielitic*) însoțit de febră.

a. *Sindromul meningoencefalitic (-encefalomielitic)* constă în 1) *tulburări psihice* exprimate, realizând veritabile stări psihotice; 2) *diskinezii variate*: tremurături, mișcări coreo-atetozice, mioclonii; 3) *crize epileptice jacksoniene*, cu manifestări motorii limitate dar continue: epilepsie parțială continuă Kojevnikov; 4) *semne centro-periferice*: paralizia mușchilor cefei și ai centurii scapulare, tetra- sau paraplegie (-pareză) spastică.

b. *Febra* are, de obicei, valori foarte ridicate (39° — 40°).

7. MODIFICĂRILE PARACLINICE

Cele mai importante date se obțin la *examenul lichidului cefalorahidian și la testele virologice*.

1. **Lichidul cefalorahidian** este clar; se evidențiază o hiperproteino-rahie discretă și pleiocitoză cu limfocitoză (30—300 celule/ml).

2. **Testele virologice.** Sînt posibile atît izolarea virusului cît și identificarea lui prin reacții serologice: seroneutralizare, fixare de complement și hemaglutinoinhibare.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Evoluția poate fi supraacută, acută, subacută și cronică. Prognosticul este în general grav, vindecarea făcîndu-se, de obicei, cu sechele (deficit motor, crize convulsive, epilepsie parțială continuă Kojevnikov). Mortalitatea se apreciază la 10—30%.

9. FORMELE CLINICE

Se împart după *simptomele clinice predominante și după evoluție* (Drăgănescu, St. și colab. — 1962).

1. După *simptomele clinice predominante* se deosebesc: a) *forma meningitică*; b) *forma encefalitică*; c) *forma encefalomielitică*; d) *forma meningoencefalitică (-encefalomielitică)*; e) *forma de trunchi cerebral* cu paralizia deglutiției și a fonației, tulburări circulatorii și respiratorii; f) *forma poliomieltică* cu paralizia mușchilor cefei și ai centurii scapulare; g) *forma centropерiferică*, imitînd tabloul clinic al sclerozei laterale amiotrofice, la un sindrom amiotrofic al membrelor superioare se adaugă

tetra- sau parapareză spastică; h) forma poliradiculonevritică sau mielo-poliradiculonevritică; i) forma cu epilepsie de tip Kojevnikov.

2. După evoluție se disting formele: *supraacută, acută, subacută și cronic progresivă.*

10. DIAGNOSTICUL POZITIV

Este motivat de datele epidemiologice, particularitățile sindromului meningoencefalitic (-encefalomielitic) și testele virologice.

11. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se referă la problematica generală a sindromului encefalitic și encefalomielitic.

12. TRATAMENTUL

Panencefalita europeană sezonieră beneficiază de *tratament profilactic și curativ.*

1. **Tratamentul profilactic** se aplică *măsuri nespecifice* (distrugerea insectelor vectoare de virus, prin substanțe acarifuge, și îmbrăcăminte de protecție la persoanele expuse) și *măsuri specifice* (vaccinare preventivă, seroprofilaxie și ser de convalescent).

2. **Tratamentul curativ.** Se administrează *ser de convalescent, ser hiperimun* (preparat la cal) și *gamaglobuline specifice* obținute din serul de convalescent.

În rest, tratamentul curativ al panencefalitei sezoniere se conduce după acela al encefalitelor și encefalomielitelor, în general.

PANENCEFALITA SCLEROZANTĂ SUBACUTĂ (VAN BOGAERT)

1. DEFINIȚIA

Este o neuroinfecție virală lentă (Taindel, C. și Predescu, I. — 1975) primitivă și sporadică a copilăriei, care afectează sistemul nervos central printr-un efect complex (atac direct și reacție imună). Anatomic, se

caracterizează prin leziuni cu un pronunțat caracter sclerozant, localizate exclusiv la nivelul creierului, unde interesează atât substanța cenușie cât mai ales substanța albă. Se exprimă clinic printr-un sindrom encefalitic, dominat de demență și diskinezii, cu evoluție subacută și ireversibilă spre moarte.

2. ETIOLOGIA

Boala se atribuie *virusului rujeolic*. În sprijinul acestei etiologii sînt invocate *probe serologice* (titru ridicat de anticorpi antirujeolici) (Resnick, J. S. și colab. — 1968) și *probe morfologice* (incluzii intranucleare asemănătoare cu virusul rujeolic) (Escourolle, R. — 1968).

3. EPIDEMIOLOGIA

Survine *sporadic* afectînd strict *vîrsta copilăriei și a adolescenței* (5—18 ani). Alte date epidemiologice necesită încă investigații.

4. PATOGENEZA

Virusul rujeolic ar persista în organism după faza acută și ar acționa asupra sistemului nervos central atât prin efect direct cât și prin mecanism imun.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

Din punct de vedere anatomic, afecțiunea este o *panencefalită cu implicarea predominantă a substanței albe subcorticale* (de unde denumirea inițială de „leucoencefalită“).

1. **În substanța cenușie.** Procesul morfopatologic lezează scoarța cerebrală, nucleii cenușii subcorticali, nucleii proprii ai trunchiului cerebral și nucleii nervilor cranieni, olivele cerebeloase.

2. **În substanța albă subcorticală** se constată *alterații necrotico-dielinizante* extinse, însoțite de o intensă *glioză fibrilară* (de unde atributul „sclerozantă“) (Fig. 24).

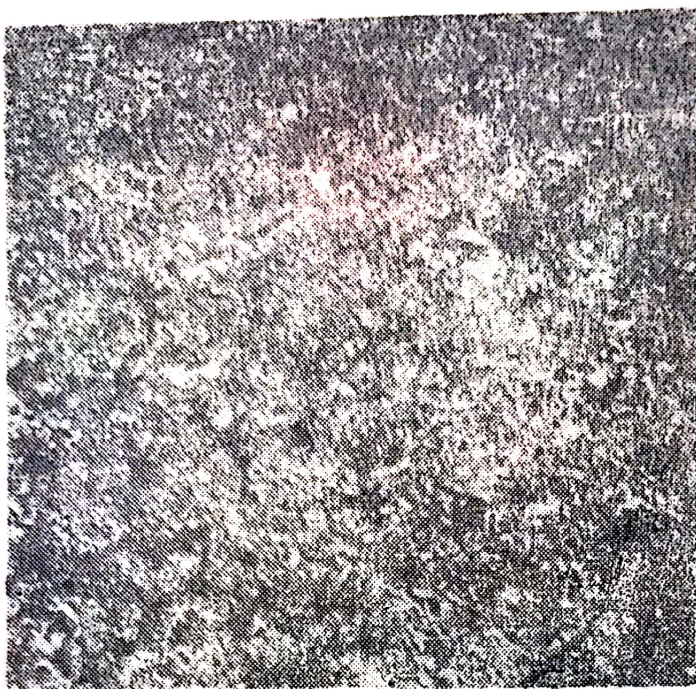


Fig. 24 Panencefalită sclerozantă subacută. Proliferare fibroastroglială în substanța albă subcorticală. Impregnare Cajal. Oc. 5. Ob. 20.

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. Perioada de incubare nu este precizată.

2. Perioada declarată comportă un *sindrom encefalitic* și febră.

a. *Sindromul encefalitic* își etalează manifestările în trei etape succesive (Drăgănescu, St. și colab. — 1962).

— *Etapa de debut.* Obișnuit, panencefalita sclerozantă subacută debutează insidios cu *tulburări psihice*: dificultate la învățare, prin scăderea atenției și a memoriei, indiferență afectivă, modificări de comportament și personalitate; se asociază

rapid *tulburări neurologice*, interesând funcțiile nervoase elaborate (tulburări de vorbire și scris, tulburări de gnozie și praxie).

— *Etapa de stare.* Tulburările psihice se agravează realizând un *deficit intelectual global* iar la tulburările neurologice se adaugă *diskinezii* și *crize epileptice*. *Diskineziile* se exprimă prin descărcări clonice bruste, limitate sau extinse (uneori cu caracter balistic), ritmice (6—8/minut). *Crizele epileptice* pot fi jacksoniene sau generalizate.

— *Etapa terminală* se manifestă prin *demență*, *cașexie*, *marasm* și, în ultimă instanță, *rigiditate de decerebrare*.

b. *Febra* se poate instala de la debutul bolii; mai des curba termică este subfebrilă. *Hipertermia* cu valori ridicate (38° — 40°) apare în etapa terminală.

7. MODIFICĂRILE PARACLINICE

Se constată importante modificări electroencefalografice, oftalmoscopice și lichidiene.

1. **Modificările electroencefalografice** constau în *ritmul Radermecker*. Ele au un caracter difuz: pe o activitate de fond profund dezorganizată, se suprapun complexe paroxistice lente și supravoltate, sincrone cu mio-cloniile (4—12/minut) (Arseni, C. și Roman I. — 1976). Aceste modificări

electroencefalografice sînt *patognomonice* pentru leucoencefalita sclerozantă subacută.

2. **Modificările oftalmoscopice.** Uneori apare edem papilar.

3. **Modificările lichidului cefalorahidian.** Rahicenteza extrage un lichid clar.

a. *Examenul biochimic* evidențiază hiperproteinoză discretă cu hipergamaglobulinorahie accentuată (30—40% din proteinozahia totală) (Laterre, E. C. și colab. — 1962). Reacția cu benzoe-coloidal poate prezenta o deviere spre stînga (similară cu aceea din neurosifilis) dar RBW rămîne negativă.

b. *Investigația microscopică* indică o redusă pleiocitoză cu limfocitoză.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Afecțiunea evoluează subacut (6—12 luni) și duce totdeauna la moarte.

9. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se fundamentează pe sporadicitate, vîrstă (copilărie sau adolescență), demențiere progresivă cu diskinezii ritmice, modificări electroencefalografice caracteristice, evoluție subacută și ireversibilă.

10. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Mai des, *tumorile cerebrale* se pretează la erori de diagnostic. Ele implică însă un sindrom de hipertensiune intracraniană asociat cu semne clinico-electrice de focalizare netă și modificări semnificative la investigațiile radiologice (arteriografie, encefalo- sau ventriculografie).

11. TRATAMENTUL

Panencefalita sclerozantă subacută nu este influențată de nici un mijloc terapeutic.

LEUCOENCEFALITELE (ENCEFALITELE DEMIELINIZANTE) ȘI LEUCOENCEFALOMIELITELE (ENCEFALOMIELITELE DEMIELINIZANTE SAU LEUCONEVRAXITELE VACCINALE ȘI POSTERUPTIVE)

1. DEFINIȚIA

Sînt neuroinfecții secundare cu caracter sporadic sau epidemic, care survin în mod ocazional după vaccinarea antivariolică sau antirabică: *leucoencefalite (-encefalomielite) vaccinale (vaccinovariolică și vaccino-rabică)*; și în cursul virozelor eruptive, după apariția exantemului: *leucoencefalite (-encefalomielite) posteruptive* (rujeolică, variceloasă, variolică, rubeolică). Se produc printr-un mecanism neuroalergic; anatomic, comportă alterații demielinizante răspîndite în întreg sistemul nervos central; clinic, se exprimă printr-o simptomatologie encefalitică sau encefalomielitică polimorfă cu evoluție acută și gravă.

2. ETIOLOGIA

Survîn în condițiile agresiunii realizate de vaccinarea antivariolică sau antirabică și virozele eruptive (rujeolă, varicelă, variolă, rubeolă).

3. PATOGENEZA

Rămîne încă actuală ipoteza care invocă *patogeneza neuroalergică* a acestor afecțiuni (Glanzmann, E. — 1927; Pette, H. — 1942).

1. **Justificarea mecanismului patogenetic.** Intervenția unei *reacții alergice de tip imediat* (anticorpi circulanți) se susține cu următoarele probe (Drăgănescu, St. și colab. — 1962): a) *leziunile vasculare* din sistemul nervos central posedă caracterele vascularitei alergice; b) întreg *substratul morfolezional* al acestor afecțiuni se aseamănă cu acela din encefalomielita alergică experimentală (realizată prin inocularea unei emulsii sterile de creier); c) complicațiile encefalitice și encefalomielitice sînt separate de momentul agresiunii cauzale (vaccinare sau apariția examenului cutanat) printr-un *interval* de mai multe zile, sugerînd fenomenul de „rash nevritic”.

2. **Edificiul mecanismului patogenetic** este complex: factorii vaccinali și virotici reprezintă *antigeni*, care pătrund în torentul circulator și ajung, pe de o parte în structurile mezenchimale ale sistemului nervos central (celule adventițiale, microglie perivasculară), iar, pe de altă parte, în sistemul reticulohistiocitar extranevraxial. *Anticorpii circulanți*, el-

borăți de sistemul histiocitar, intră apoi în conflict imun cu antigenii fixați în sistemul nervos central, determinând leziunile encefalitice (encefalomielitice).

4. ANATOMIA PATOLOGICĂ

1. Natura substratului morfologic. Se constată *leziuni inflamatorii vasculare, alterații demielinizante și modificări reactive gliale*.

a. *Leziunile inflamatorii vasculare* interesează venulele postcapilare și constau în trombi obliterated, endotelită, necroză fibrinoidă parietală și infiltrate masive perivenulare cu limfoplasmocite.

b. *Alterările demielinizante* se constituie în teritoriile perivenulare cu exudat celular. Ele au un caracter primar (disociație mielino-axială) și sudanofil; se structurează uniform și progresează periferic (Fig. 25).

c. *Modificările reactive gliale* sînt deosebit de importante. Constau în hiperplazia și metamorfoza micro-oligodendrogliei, pe suprafețe întinse din parenchimul nervos perivenular, în afara infiltratelor cu celule mononucleare.

2. Topografia substratului morfologic. Leziunile anatomice se răspîndesc în substanța albă din întreg parenchimul nervos central, dar predomină la nivelul creierului.

3. Evoluția substratului morfologic. Toate alterările morfolopatologice se formează în același timp, au vîrstă identică. Dacă bolnavul supravie-



Fig. 25 Encefalită posttrujeolică. Demielinizare perivenulară într-un teritoriu infiltrat cu celule mononucleare. Col. Spielmeyer. Oc. 5. Ob. 10.

țuiește, ele regresează prin restituție integrală (resorbția infiltratelor celulare și remielinizare) sau prin cicatrizare gliofibrilară.

4. **Caracteristicile demielinizării:** demielinizare primară sudanofilă, dispoziție perivenulară, infiltrat celular masiv, structurare omogenă, progresie periferică, vîrstă identică a leziunilor (a nu se confunda cu scleroza în plăci).

5. DATELE EPIDEMIOLOGICE ȘI CLINICE

1. **Leucoencefalita (-encefalomielita) vaccino-variolică** are o incidență de 0,2—0,01‰. Este excepțională la sugari; survine aproape exclusiv după primovaccinare, la copiii de 6—7 ani. Incubația durează 7—14 zile. Se manifestă clinic printr-un sindrom meningo-encefalitic (-encefalomielitic) acut și grav. Vindecarea poate fi totală sau cu sechele: oligofrenie, epilepsie, paralizii, sindroame extrapiramidale, sindroame endocrine. Letalitatea este de 30—50‰.

2. **Leucoencefalita (-encefalomielita) vaccino-rabică** apare cu o incidență foarte diferit apreciată variind de la 1:2000—1:15.000; la adulții tineri (20—40 ani) atinge valoarea de 1‰ (Alvord, E. C. jr. — 1970). Incubația este de 8—12 zile. Realizează o simptomatologie clinică de tip encefalitic, encefalomielitic sau mielitic (mielită transversă, uneori cu progresie ascendentă). În majoritatea cazurilor, evoluția este acută și severă, spre vindecare (50‰), de obicei cu sechele importante, sau spre moarte (50‰). În puține cazuri, prezintă o evoluție cronică și ciclică asemănătoare cu aceea a sclerozei în plăci.

3. **Leucoencefalita (-encefalomielita) rujeolică.** Incidența este de 1—2‰. Incubația se cifrează la 3—7 zile, după apariția exantemului. Se exprimă printr-un tablou clinic polimorf, meningoencefalitic (-encefalomielitic), cu evoluție acută și gravă. Vindecarea completă rămîne posibilă; uneori vindecarea implică însă sechele infirmizante (oligofrenie, amauroză, hemiplegie, diskinezii extrapiramidale, afazie). Mortalitatea este de 10—25‰.

4. **Leucoencefalita (-encefalomielita) variceloasă** survine cu o incidență de 1—2‰. Incubația este de 3—8 zile după constituirea erupției cutanate. Din punct de vedere clinic se manifestă printr-un sindrom meningo-encefalitic, care se particularizează prin predominanța simptomelor cerebeloase; „ataxie acută”. Evoluează acut și, în general, mai favorabil; vindecarea fără sechele fiind o eventualitate frecventă. Letalitatea se apreciază la 10‰.

5. **Leucoencefalita (-encefalomielita) variolică** are o incidență rară (pînă în 1962 se citează 200 cazuri — Drăgănescu, St. și colab. — 1962). Incubația este de 5—13 zile, după apariția exantemului. Clinic, se manifestă printr-un sindrom encefalomielitic, în cadrul căruia primează simptomele de suferință medulară. Evoluează acut și deosebit de grav, de obicei spre exit.

6. **Leucoencefalita (-encefalomielita) rubeolică** apare cu o incidență de aproximativ 0,2‰. Incubația durează 1—6 zile, după momentul erupției cutanate. Tabloul clinic realizează o meningoencefalită (-encefalomielită). Evoluează acut și sever. Vindecarea poate comporta sechele importante (deficit intelectual, epilepsie, tulburări motorii de tip piramidal sau extrapiramidal etc.) Mortalitatea este de 20%.

6. MODIFICĂRILE LICHIDULUI CEFALORAHIDIAN

Se relevă în mod constant. Lichidul cefalorahidian este *clar*. La examenul biochimic și citologic se constată *hiperproteinoză*, în general discretă (puțin peste 40 mg‰), și *pleiocitoză* cu limfocitoză moderată (100—200 celule/ml).

7. TRATAMENTUL

Este profilactic și curativ.

1. **Tratamentul profilactic** variază în funcție de tipul de encefalită (-encefalomielită) considerat.

a. **Leucoencefalita (-encefalomielita) vaccino-variolică.** Se impune primovaccinarea până la vârsta de 1 an pentru prevenirea complicației encefalitice (-encefalomielitice).

b. **Leucoencefalita (-encefalomielita) vaccino-rabică** beneficiază numai de măsurile generale, pe care le reclamă orice vaccinare; a se evita, îndeosebi, consumul de alcool.

c. **Leucoencefalitele (-encefalomielitele) posteruptive.** Profilaxia constă în tratamentul corect al afecțiunii de fond.

2. **Tratamentul curativ.** Se aplică terapia patogenetică și simptomatică a sindromului encefalitic și encefalomielitic, adaptând dozele medicamentelor utilizate la vârsta pacienților.

ENCEFALITELE ȘI ENCEFALOMIELITELE NEVIROTICE (DETERMINATE DE ALTE MICROORGANISME)

SCHEMA DE CLASIFICARE

Ordonarea encefalitelor și encefalomielitei nevirale respectă, în general, *criteriul etiologic*. O clasificare simplă și completă este aceea propusă de Angelescu M. (1960); la această clasificare, în grupa encef-

falitelor cu mecanism patogenetic complex se poate cuprinde coreea acută. În afară de coreea acută și de neurosifilis, celelalte encefalite (-encefalomielite) nevirotice (determinate de alte microorganisme) se includ în patologia infecțioasă. Redăm mai jos schema de clasificare a acestor afecțiuni (Angelescu, M. — 1960).

A. Encefalite bacteriene

1. *Encefalite concomitente*

- a. Meningita meningococică;
- b. Alte meningite purulente cu — pneumococ, stafilococ, streptococ; — bacil cărbunos; — bacili gram-negativi;
- c. Meningita tuberculoasă.

2. *Encefalite metastatice*

- a. Septicemii, cu — stafilococ, streptococ, pneumococ; — bacil cărbunos; — bacil Koch; — bacili gram-negativi;
- b. Endocardita lentă.

3. *Encefalite cu mecanism patogenetic complex*

- a. Scarlatină
- b. Pneumonie
- c. Dizenterie
- d. Tuse convulsivă
- e. Febră tifoidă și alte salmoneloze
- f. Bruceloză

B. Encefalite în infecții cu rickettsii

1. Tifos exantematic
2. Alte rickettsioze

C. Encefalite în infecții cu spirochete

1. Leptospiroze
2. Sifilis
3. Febră recurentă

D. Encefalite în infecții cu protozoare

1. Malaria
2. Toxoplasmoza

E. Encefalite în infecții cu metazoare

1. Cisticercoza
2. Helmintiazele, trichinoza

F. Encefalite în infecții cu ciuperci

1. Toruloza

COREEA ACUTĂ (COREEA REUMATISMALĂ SAU COREEA SYDENHAM)

1. DEFINIȚIA

Reprezintă o neuroinfecție secundară și sporadică, cu etiologie reumatismală și patogeneză alergică. Se caracterizează, din punct de vedere anatomic, prin leziuni inflamatorii și degenerative, care interesează pre-

ferențial neostriatul; în simptomatologia clinică predomină diskineziile de tip coreic. Evoluția bolii este, în general, acută și favorabilă.

2. ETIOLOGIA

Se consideră că afecțiunea reprezintă o *complicație cerebrală* a reumatismului poliarticular acut Bouillaud (Fodor, O. și Boeriu, I. M. — 1972).

Etiologia reumatismală este motivată cu următoarele probe: anamneză sau catamneză cu date de reumatism poliarticular acut, infecție de focar amigdaliană prin streptococ hemolitic, cardită reumatismală concomitentă, efect terapeutic eficient prin asanarea infecției de focar amigdalien și medicație antireumatismală.

3. EPIDEMIOLOGIA

Coreea acută survine *sporadic*, îndeosebi *primăvara și toamna*. În mod predominant afectează *copilăria* și mai ales vârsta de 7—15 ani. Interesează cu predilecție *sexul feminin*; proporția fete/băieți este de aproximativ 3/1. La adult, *graviditatea* are un net rol favorizant.

4. PATOGENEZA

Se admite *patogeneza infecto-alergică* a reumatismului poliarticular acut.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

1. Natura leziunilor. Se evidențiază *leziuni inflamatorii vasculare și alterații degenerative neuronale*.

a. *Leziunile inflamatorii vasculare* nu au caracterul de granulom Aschoff. Ele se distribuie pe venulele postcapilare și constau în congestie, edem, mici hemoragii diapedetice și reduse infiltrate perivenulare cu celule de tip limfoid.

b. *Alterările degenerative neuronale* se exprimă, în principal, la nivelul perikarionilor, prin leziuni de boală celulară acută: tumefiere, tigroliză, situație excentrică a nucleului.

2. **Topografia leziunilor.** Modificările anatomopatologice se localizează de preferință în neostriat (explică semnele principale ale bolii); implicarea scoarței cerebrale și a cerebelului apare mai redusă.

3. **Evoluția leziunilor.** Resorbția alterațiilor inflamatorii vasculare și refacerea structurilor nervoase afectate constituie eventualitatea majoritară.

6. SIMPTOMATOLOGIA CLINICĂ

1. **Perioada de incubație** nu se poate preciza.

2. **Perioada de debut.** Boala debutează insidios prin stare de neliniște motorie, cu neîndemînare, irascibilitate, labilitate emoțională, inatenție, randament intelectual scăzut; din această cauză, nu rareori, copiii suportă sancțiuni disciplinare, atât acasă cît și la școală.

Simptomele de debut se păstrează cîteva zile sau cîteva săptămîni.

3. **Perioada de stare** se manifestă prin *tulburări motorii, vegetative și psihice*; uneori se adaugă *febră* (Kreindler, A. — 1957).

a. *Tulburările motorii* definesc *sindromul coreic* sau *sindromul de neostriat*, compus din diskinezii de tip coreic, hipotonie musculară și modificări de reflexe osteotendinoase.

— *Diskineziile de tip coreic* constituie cele mai caracteristice semne ale bolii. Ele sînt mișcări involuntare bruște, dezordonate și ilogice, de amplitudine variabilă; se produc în repaus dar parazitează și mișcările active; diminuează în poziție declivă și în somn dar se exacerbează sub influența emoțiilor; interesează, de obicei, întreaga musculatură somatică:

Fiziopatologic, diskineziile din coreea acută se pot explica, transpunînd datele din coreea cronică, printr-o *stare de hiperstimulare relativă a receptorilor dopaminergici* din neostriat, care se argumentează după cum urmează: 1) numărul neuronilor indemni se reduce dar concentrația de dopamină nu se modifică; 2) substanțele care blochează receptorii dopaminergici (butirofenone, fenotiazine) induc akinezie; 3) administrarea prelungită sau supradozarea de L-Dopa determină hiperkinezii (Barbeau, A. — 1970).

Mimica dobîndește o maximă instabilitate, realizînd grimase bizare și grotești (de uimire, de plîns, de surîs, de sărut etc.).

Mișcări involuntare variate animează *limba* și *vălul palatului*, de aceea *vorbirea* este dizartrică, explozivă, uneori afonă și neinteligibilă.

Capul și *trunchiul* deviază neregulat în diferite direcții.

La nivelul membrelor, diskineziile se exteriorizează mai ales prin intermediul segmentelor proximale; ele își păstrează caracterul de bizarerie extremă și impietează profund asupra activităților comune: *bolnavul* nu se poate alimenta și îmbrăca, nu poate scrie; *mersul* devine „saltant” sau „dansant” — *mers coreic* — expunînd la căderi, uneori mersul este imposibil.

O adevărată „furtună motorie“ se declanșează prin mișcări coreice generalizate și excesiv de ample.

— *Hipotonia musculară* însoțește constant mișcările coreice, dar severitatea ei variază; în unele cazuri, este atât de exprimată încât simulează paralizia, „coree moale“.

— *Reflexele osteotendinoase* sînt, de obicei, diminuate (datorită hipotoniei musculare). Reflexul patelar are deseori un caracter „tonic“, prezentînd fenomenul Gordon, la percuția tendonului rotulian, gamba menține poziția de extensie și revine lent la poziția inițială.

b. *Tulburările vegetative* sînt de importanță redusă. Constau în hipus pupilar, tahicardie, uneori aritmică, tahipnee.

c. *Tulburările psihice*. Mai des se constată: iritabilitate, instabilitate afectivă și deficit de atenție. Mai rar apar: tulburări de somn, stare de depresie sau, dimpotrivă, stare de confuzie cu agitație și halucinații.

d. *Febra* este inconstantă; atunci, cînd survine are, de regulă, valori moderate; numai formele de mare gravitate implică hiperpirexie (39° — 40°).

7. DATELE PARACLINICE

Sînt semnificative prin *negativitatea lor*: lichidul cefalorahidian, viteza de sedimentare a hematiilor, formula leucocitară sanguină, titrul de antistreptolizine nu prezintă modificări. Pozitivarea testelor biologice obligă la investigarea complicațiilor.

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Boala are o evoluție acută (4—10 săptămîni) și favorabilă. *Vindecarea integrală*, fără sechele, reprezintă eventualitatea majoritară; în unele cazuri pot persista timp îndelungat vestigii diskinetice — *coree cronizată*; în alte cazuri, manifestările coreice revin — *coree recidivată* — mai ales cu ocazia gravidității — *coree gravidică* — sau a unor afecțiuni intercurrente. Graviditatea reprezintă un „test de vindecare“.

9. FORMELE CLINICE

Se sistematizează după *natura și topografia simptomelor predominante, gravitate și evoluție*.

1. După *natura simptomelor predominante* se deosebesc: a) forma comună; b) forma de „coree moale“ („paralitică“), cu hipotonie musculară accentuată; c) forma mentală (cu tulburări psihice).

2. După topografia simptomelor predominante se constituie: a) forma generalizată; b) forma de hemicoree; c) forma parcellară, cu diskinetizii cantonate pe anumite grupe musculare.

3. După gravitate se distinge: a) forma ușoară; b) forma medie; c) forma gravă.

4. După evoluție se realizează: a) forma acută; b) forma cronicizată, cu persistența îndelungată a mișcărilor involuntare; c) forma recidivantă (mai ales gravidică).

10. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se bazează pe apariția bolii la fete sau la adulte gravide, caracterul mișcărilor involuntare și al tulburărilor psihice, datele care atestă etiologia reumatismală.

11. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Se face cu coreea histerică, encefalopatia infantilă cu sindrom coreic, coreea cronică, coreea senilă (Șofletea, Al. — 1967).

1. Coreea histerică survine deseori în mod epidemic, în colectivități școlare, prin contagiune psihică. Mișcările involuntare au un caracter de suferință teatrală: sint exagerate de interesul anturajului și diminuează în lipsă de supraveghere.

2. Encefalopatia infantilă cu sindrom coreic debutează de la naștere sau din copilărie și comportă simptome asociate semnificative: crize epileptice, hemiplegie, oligofrenie în grade diferite.

3. Coreea cronică este o afecțiune ereditară, cu transmitere autosomal dominantă. Apare la adulți, interesând egal ambele sexe. Comportă tulburări psihice de tip demential și are o evoluție cronică progresivă.

4. Coreea senilă se constituie la persoane în vârstă, de obicei într-un cadru sindromologic de arterioscleroză cerebrală.

12. TRATAMENTUL

În principal, este curativ și conservator; unele cazuri obligă la intervenție chirurgicală (amigdalectomie).

12.1. TRATAMENTUL CONSERVATOR

Se ordonează în igienă-dietetică și medicamentos.

1. **Tratamentul igienico-dietetic.** Se indică *repaus absolut* la pat, în condiții de izolare psihică; *măsură de protecție* împotriva loviturilor (prin mișcări involuntare) și *regim predominant hidrozaharat*.

2. **Tratamentul medicamentos** se împarte în *etiologic*, *patogenetic* și *simptomatic*.

a. **Tratamentul etiologic** vizează cauza reumatismală (streptococul hemolitic).

Se administrează *Penicilina G potasică*⁽⁺⁾ sau *Penicilina G sodică*⁽⁺⁾, injecții i.m., în doză de 400.000—1.000.000 U.I./zi, timp de 14—21 zile. Se continuă, timp de 21—30 zile, cu *Penicilină V*⁽⁺⁾, compr., în doză de 200.000—400.000 U.I./zi sau *Moldamin*⁽⁺⁾ (*Extencilline*^(R)), injecții i.m., în doză de 600.000—1.200.000 U.I./zi $\times$ 1 săptăminal; ulterior se recomandă cura profilactică a reumatismului Bouillaud: *Moldamin*⁽⁺⁾ (*Extencilline*^(R)), în doza de 600.000—1.200.000 U.I./2 săptămîni, timp de 5 ani (Mareș, A. — 1973).

b. **Tratamentul patogenetic.** Pentru combaterea procesului edematos, inflamator și alergic se aplică ACTH, Cortizon și derivați ai acidului salicilic iar refacerea structurii nervoase afectate poate beneficia de medicația vitaminică.

— *ACTH-ul și Cortizonul.* Se utilizează *ACTH*⁽⁺⁾ (fiole de 50 U.I.), *ACTH retard*⁽⁺⁾ (fiole de 50 U.I.), *Hidrocortizon hemisuccinat*⁽⁺⁾ (fiole de 25 mg) și *Supercortisol*⁽⁺⁾ (fiole de 25 mg).

— *Modul de administrare.* Se poate aplica una din formulele:

— *ACTH*⁽⁺⁾, 1—2 U.I./kg corp/zi (pînă la 50 U.I./zi), în perfuzie i.v. lentă, timp de 12—14 zile, sau *ACTH retard*⁽⁺⁾, 0,5—1,0 U.I./kg corp/zi (10—25 U.I./zi), în injecții i.m., timp de 12—14 zile;

— *Hidrocortizon hemisuccinat*⁽⁺⁾ (perfuzie i.v. lentă) sau *Supercortisol*⁽⁺⁾ (injecții i.m.), 1 mg/kg corp/zi (25—50 mg/zi), timp de 14—21 zile; se încheie cu *ACTH*⁽⁺⁾, pînă la doza de 50 U.I./zi sau *ACTH retard*⁽⁺⁾, pînă la doza de 10—25 U.I./zi, timp de 1—2 zile.

— În ambele formule este necesară asocierea cu *Vitamina C* și *săruri de potasiu*.

Vitamina C⁽⁺⁾ se aplică oral (compr. de 50 mg și 200 mg) și parenteral (fiole de 200 mg și 500 mg), în injecții i.v. sau i.m., în doză de 1—2 g/zi; iar *sărurile de potasiu* se pot administra sub forma de *Clorură* sau *Iodură de potasiu*, soluție 7/300, 3 $\times$ 1 lingură/zi.

— *Derivații acidului salicilic* (*Acid acetyl-salicilic*⁽⁺⁾, *Salicilat de națriu*⁽⁺⁾) nu sînt, astăzi, de curentă utilizare în terapia coreei acute.

— *Medicația vitaminică.* Se recomandă *vitaminele din grupul B*.

— *Vitamina B₁*⁽⁺⁾ (tiamina) se administrează oral (compr. de 10 mg) și parenteral (fiole de 25 mg și 100 mg), în injecții i.m., în doză de 100—200 mg/zi.

— *Vitamina B₆*⁽⁺⁾ (piridoxina) se poate utiliza oral (compr. de 250 mg) dar se preferă calea parenterală (fiole de 25 mg și 50 mg), în injecții i.m. (sau i.v.), în doză de 50—150 mg/zi.

c. **Tratamentul simptomatic** se adresează la starea de agitație motorie și tulburări psihice. Se folosesc: 1) *substanțe neuroleptice* (a) de-

rivații de butirofenonă (haloperidol) și (b) derivații de fenotiazină (clorpromazină, tioproperazină), care blochează receptorii dopaminergici din neostriat, concomitent cu un remarcabil efect antipsihotic; (c) alcaloizii din *Rauwolfia* (reserpina), care spoliază în catecolamine (implicit dopamină) centrii extrapiramidali adăugând de asemenea o acțiune antipsihotică, și (2) substanțe barbiturice (fenobarbital), care reduc excitabilitatea neuronală (Safita, L. — 1976). În ordine, aceste medicamente se aplică astfel:

— Haloperidolul (Haloperidol^(R)) soluție (2 mg/ml), pentru administrare orală, și fiole (5 mg/ml), pentru injecții i.m., în doză de 0,25—2 mg/zi, până la 5 ani; 0,5—5 mg/zi, până la 10 ani; 5 mg—15 mg/zi, după 10 ani.

— Clorpromazina. Preparatele uzitate sînt: Clordelazin⁽⁺⁾, compr. (de 25 mg) și Plegomazin^(R), fiole (de 25 mg), injecții i.m.; în doză de 3 mg/kg corp/zi (până la 150 mg/zi).

— Tioproperazina (Majeptil^(R)), compr. de 10 mg și sol. 40 mg/ml (2 mg/pic.) și fiole de 1 ml/10 mg., în injecții i.m. (sau i.v. lent), în doze de 5—10 mg/zi.

— Rezerpina (Hiposerpil⁽⁺⁾, Serpasil^(R)), compr. (de 25 mg), în doză de 0,25—0,5 mg/kg corp/zi, până la 7 ani; 0,5—1 mg/kg corp/zi, peste 7 ani.

— Fenobarbitalul (Fenobarbital⁽⁺⁾, Luminal^(R), Gardenal^(R)), compr. (de 100 mg) și fiole (de 200 mg), de preferință în injecții i.m., în doză de 6 mg/kg corp/zi (100—400 mg/zi).

12.2. AMIGDALECTOMIA

Se practică în cazurile rezistente la terapia medicamentoasă sub protecție de penicilină.

NEUROSIFILISUL (NEUROLUESUL)

1. DEFINIȚIA

Reprezintă o neuroinfecție sporadică determinată de spirochaeta palida, printr-un mecanism patogenetic complex, care implică atât acțiunea directă cît și reacția imună; anatomic se constituie leziuni multiple, cu localizări variate pe sistemul nervos central (excepțional și pe cel periferic), răspunzînd de extrema eterogenitate a manifestărilor clinice.

2. ETIOLOGIA

Agentul cauzal al neurosifilisului este *spirochaeta pallida* sau *treponema pallidum*, descrisă de Schaudin și Hoffmann.

3. EPIDEMIOLOGIA

1. **Modul de apariție.** Boala survine *sporadic*. Considerabil influențat de tratamentul cu penicilină, neurosifilisul pare să marcheze, în ultimii ani, pe plan mondial, o oarecare *recrudescență*, explicată prin existența unor focare de infecție nedepistate, modificarea simptomatologiei clinice (cu diagnostic eronat) și insuficiența sau absența tratamentului inițial.

2. **Frecvența.** Actualmente se estimează la 56—70% din totalul sifilisului visceral diagnosticat.

3. **Sursa de infecție** este constituită de omul bolnav. *Transmiterea afecțiunii* se face direct, pe cale genitală (mai ales), în neurosifilisul dobândit, și pe cale transplacentară, în neurosifilisul congenital.

4. **Vîrsta și sexul.** Se manifestă la *vîrsta* de 25—60 ani (neurosifilisul dobândit) sau de la naștere (neurosifilisul congenital). *Sexul* masculin este preponderent afectat (60%).

5. **Terenul.** Mai degrabă *reactivitatea terenului*, dependentă de condiția imună, decît *calitatea particulară a agentului patogen* favorizează localizarea nervoasă a infecției.

6. **Alți factori epidemiologici.** Rolul altor factori epidemiologici, *zonă geografică, rasă* (număr redus de cazuri la populația de culoare), *stress psihic, alcoolism, traumatism*, apare mai puțin semnificativ.

4. PATOGENEZA

Se produce prin *septicemie spirochetiană*, în perioada primară sau secundară a sifilisului. Atît *acțiunea directă* cit și *reacția imunoalergică* răspund de localizarea nervoasă a infecției.

5. ANATOMIA PATOLOGICĂ

1. **Natura și topografia tisulară a substratului anatomic.** Sifilisul determină leziuni inflamatorii meningo-vasculare, la care se adaugă leziuni dezintegrative parenchimatoase.

a. *Leziunile inflamatorii meningo-vasculare* reproduc alterațiile elementare ale sifilisului visceral; *infiltrat sifilitic, gomă sifilitică, vasculită sifilitică, scleroză* (Roussy, G. și colab. — 1933).

— *Infiltratul (exudatul) sifilitic* constă din plasmocite (plasmomul Unna) și limfocite, cu repartiție difuză sau în focar și dispoziție mai ales perivasculară.

— *Goma sifilitică* este o leziune productivă necrotico-scleroasă, de volum variabil și formă rotunjită.

— *Vascularita sifilitică* reprezintă, mai des, o *endarterită obliterantă*, care produce tumefierea endoteliului și obstrucția consecutivă a lumenului vascular.

— *Scleroza* însoțește celelalte alterații elementare și în special goma sifilitică, fiind deosebit de exprimată.

b. *Leziunile dezintegrative parenchimatoase*. Se evidențiază alterații degenerative ale perikarionilor și prelungirilor neuronale, precum și modificări reactive gliale: hiperplazie metamorfozantă a astroglii fibroase și a microglii.

2. **Evoluția substratului anatomic.** Leziunile inflamatorii meningeale de tip infiltrativ evoluează regresiv, prin rezoluție integrală, spontană sau terapeutică. Evoluția celorlalte leziuni este în strictă dependență de terapia antisifilitică: ea poate fi regresivă, prin cicatrizare (sub tratament) sau progresivă (fără tratament).

6. SISTEMATIZAREA ANATOMO-CLINICĂ GENERALĂ

Sifilisul afectează aproape exclusiv sistemul nervos central. Implicarea sistemului nervos periferic (polinevrită) este excepțională.

În funcție de perioada infecției sifilitice se realizează următoarele *ansambluri anatomo-clinice* (Drăgănescu, Șt. și Façon, E. — 1957):

1. **Neurosifilisul primo-secundar (precoce) (perioada de reacție generalizată):** *Meningita primo-secundară*

2. **Neurosifilisul terțiar (tardiv) (perioada de reacție localizată):**

a. *Neurosifilisul predominant meningo-vascular* cu

— localizare cerebrală,

— localizare medulară

b. *Neurosifilisul predominant parenchimos* cu

— localizare cerebrală,

— localizare medulară.

7. DESCRIȚIA ANATOMO-CLINICĂ ANALITICĂ

Vom descrie pe rând principalele tipuri și forme anatomo-clinice de neurosifilis.

7.1. NEUROSIFILISUL PRIMO-SECUNDAR: MENINGITA PRIMO-SECUNDARĂ

1. **Incubația.** Survine până la 2 ani, după infecția primară.

2. **Substratul anatomic.** Este interesat meningele moale (cerebral și medular), prin alterații de tip infiltrativ, exudativ: *leptomeningită difuză*

infiltrativă. Procesul inflamator poate coafecta nervii cranieni. Meningele dur rămâne indemne.

3. **Expresia clinică.** Se constituie trei forme clinice distincte: a) *meningita primo-secundară acută*, cu sindrom meningeal manifest; b) *meningita primo-secundară latentă (frustă)*, cu sindrom neurastenic, și c) *meningita primo-secundară cu paralizii de nervi cranieni*.

7.2. NEUROSIFILISUL TERȚIAR PREDOMINANT MENINGO-VASCULAR CU LOCALIZARE CEREBRALĂ

1. **Incubația.** Apare la 2—5 ani după primo-infecție.

2. **Substratul anatomic.** Se constată *leziuni meningeale și leziuni vasculare*.

a. *Leziunile meningeale (cu caracter sclerogomos)* sînt situate atît pe meningele moale cît și pe meningele dur. Rezultă *arahnoidita cerebrală (leptomeningita cerebrală cronică) bazală* (cointereesează constant nervii cranieni) sau de *convexitate* și *goma cerebrală*, dependentă de dura mater (uneori invadează parenchimul).

b. *Leziunile vasculare* constau în *endarterita obliterantă (tip Heubner)*. Mai frecvent, se situează pe arterele anterioare ale poligonului Willis; ocazionează necroza ischemică a substanței nervoase.

3. **Tipurile și formele clinice.** Se deosebesc: *tipul meningeal* și *tipul vascular*, cu forme diferite.

a. *Tipul meningeal (meningitic)*, *meningita cerebrală terțiară*. Include două forme clinice principale:

— *Arahnoidita cerebrală* se manifestă prin cefalee, cu caracter tenace, mai des vesperală și nocturnă, deosebit de semnificativă, la care se adaugă variate semne de nervi cranieni (în arahnoidita bazală) sau crize epileptice (în arahnoidita de convexitate). Suferința nervilor cranieni se exprimă prin nevrită optică, paralizii de oculomotori, paralizii faciale, nevralgie trigeminală, paralizii de nervi bulbari etc.

— *Goma cerebrală* se prezintă ca un proces înlocuitor de spațiu: sindrom de hipertensiune intracraniană și sindrom de localizare.

b. *Tipul vascular arteritic* comportă simptomatologia accidentului cerebro-arterial ischemic, mai des, hemiplegie.

7.3. NEUROSIFILISUL TERȚIAR PREDOMINANT MENINGO-VASCULAR CU LOCALIZARE MEDULARĂ

— **Incubația** durează 2—5 ani, uneori se prelungește pînă la 10—15 ani.

2. **Substratul anatomic.** Deși, în esență, cuprinde *leziuni meningeale și vasculare*, apare mai complicat decît acela al localizării cerebrale.

a. *Leziunile meningeale (cu caracter sclerogomos)* afectează, în egală măsură, meningele moale și dur: *arahnoidita spinală (leptomeningita spi-*

nală cronică), mai frecvent lombosacrată (lezează constant rădăcinile cozii de cal); *pahimeningita cervicală hipertrofică* (cointerează rădăcinile cervicale și comprimă măduva) și *goma medulară*, dependentă de dura mater (excepțional pătrunde în măduvă).

b. *Leziunile vasculare* constau în *endarterita obliterantă* (tip Heubner). Interesează mai ales artera spinală anterioară și răspund de ramolirea ischemică a parenchimului medular.

c. *Leziunile combinate, meningeale (sclerogomozose) și vasculare (endarteritice)* pot afecta separat coarnele anterioare; coarnele anterioare și cordoanele laterale; cordoanele laterale; cordoanele posterioare și laterale.

3. **Tipurile și formele clinice.** Se individualizează: *tipul meningeal, tipul vascular și tipul mixt.*

a. *Tipul meningeal (meningitic), meningita spinală terțiară*, se exprimă prin următoarele forme clinice:

— *Arahnoidita spinală (lombosacrată)* constă, mai des, într-un sindrom de coadă de cal: paraplegie flască, tulburări senzitive cu dispoziție „în șă”, amiotrofii, tulburări sfincteriene și sexuale.

— *Pahimeningita cervicală hipertrofică* asociază tulburări de sensibilitate la un sindrom de scleroză laterală amiotrofică. Implicarea rădăcinilor cervicale produce acuze algice cervico-brahiale, hipoanestezie, cu distribuție metamerică și amiotrofii; comprimarea măduvei cervicale determină paraplegie spastică.

— *Goma medulară* dezvoltă simptomatologia unui proces compresiv: paraplegie spastică, cu instalare lentă, nivel de sensibilitate, tulburări sfincteriene și sexuale.

b. *Tipul vascular (arteritic), mielita acută transversă* se datorește obliterării arterei spinale anterioare. În mod brutal, se constituie o paraplegie flască, cu anestezie exteroceptivă sublezională (căile sensibilității proprioceptive nu sînt irigate de artera spinală anterioară), amiotrofii, escare grave, tulburări sfincteriene și genitale.

c. *Tipul mixt (meningo-arteritic)* este mai diversificat.

— *Meningomielita cronică amiotrofică* se manifestă prin sindrom amiotrofic Aran—Duchenne (leziuni în coarnele anterioare ale măduvei cervicale).

— *Pseudoscleroza laterală amiotrofică* realizează un sindrom de scleroză laterală amiotrofică, lipsit de simetrie (leziuni în coarnele anterioare și cordoanele laterale).

— *Meningomielita cronică paraplegică Erb* comportă o paraplegie spastică cu hipertonie musculară foarte accentuată, tulburări sfincteriene și genitale (leziuni în cordoanele laterale).

— *Pseudoscleroza combinată* se exteriorizează prin tulburări de sensibilitate proprioceptivă, ataxie, parapareză spastică (leziuni în cordoanele posterioare și laterale).

7.4. NEUROSIFILISUL TERȚIAR PREDOMINANT PARENCHIMATOS CU LOCALIZARE CEREBRALĂ, PARALIZIA GENERALĂ

Ține de domeniul psihiatriei.

7.5. NEUROSIFILISUL TERȚIAR PREDOMINANT PARENCHIMATOS CU LOCALIZARE MEDULARĂ, TABESUL DORSAL

Denumirea de tabes are semnificația de boală consumptivă.

1. **Incubația** este de 5—15 ani, vârsta de preferință situându-se la 40—60 ani.

2. **Substratul anatomic.** Se caracterizează prin leziuni de *meningo-radiculită posterioară cronică*, cu degenerarea consecutivă a cordoanelor posterioare.

Procesul morfopatologic preferă rădăcinile lombosacrate (denumirea de tabes „dorsal” devine improprie); sînt afectate, în mod predilect, fibrele mielinice groase (conduc sensibilitatea proprioceptivă), și fasciculul Goll, care rezultă din aceste fibre, în regiunea lombosacrată. Lezarea celorlalte fibre de componentă radiculară are o intensitate variabilă.

Frecvent se adaugă *alterații de neurosifilis meningo-vascular*: leptomeningită cerebrală cronică bazală (cu implicarea nervilor cranieni), ocazional, endarterită.

3. **Simptomatologia clinică.** În concordanță cu substratul anatomic, tabesul dorsal se caracterizează printr-un *sindrom radiculo-cordonal posterior*, variate *simptome de nervi cranieni* și, uneori, *manifestări de afectare cerebrovasculară*.

a. *Sindromul radiculo-cordonal posterior* este dominat de tulburările de sensibilitate, la care se asociază ataxie, hipotonie musculară, areflexie osteotendinoasă, tulburări trofice, sfincteriene și genitale.

— Tulburările de sensibilitate se disting în subiective și obiective.

— Tulburările subiective de sensibilitate constau în crize dureroase. Ele se explică fie prin 1) calitatea uneori iritativă a leziunilor care interesează fibrele mielinice subțiri și amielinice din rădăcina posterioară (sensibilitate dureroasă somatică și viscerală), fie prin 2) perturbarea așa-numitului „Gate system control” sau „Sistem de control al pragului” (Melzack, R. și Wall, P. — 1965), implicînd suprimarea inhibiției, pe care o exercită aferențele proprioceptive asupra celulelor de origine a fasciculului spinotalamic (sensibilitate dureroasă) din cornul dorsal al măduvei.

— *Crizele dureroase somatice.* În unele cazuri, survin dureri mobile, localizate profund în extremitățile proximale ale membrilor, mai ales inferioare (rădăcinile lombosacrate), cu iradiere distală (uneori metamerică) și caracter lancinant („dureri lancinante”) sau fulgurant („dureri fulgurante”).

În alte cazuri, apar *dureri fixe*: „în centură“, „în jartieră“, „în brățară“, cu caracter *constrictiv*, sau în anumite „puncte“, cu caracter *sfredelitor* („dureri terebrante“).

Acuzele algice se desfășoară sub forma de *paroxisme*, cu durată variabilă (cîteva ore sau zile) și periodicitate neregulată (cîteva săptămîni sau luni); au o violență extremă, pot fi favorizate de schimbările meteorologice dar nu cedează la medicația analgezică obișnuită.

— *Crizele dureroase viscerale (crizele viscerale tabetice)*. Se topografiază diferit simulînd suferința unuia sau altuia din organele viscerale: crize gastrice, intestinale, colecistice, vezicale, genitale etc.

— *Tulburările obiective de sensibilitate* se referă, în principal, la *sensibilitatea proprioceptivă*, dar se mai pot evidenția tulburări de *sensibilitate exteroceptivă (tactilă)* și *visceroceptivă*. Ele se explică prin lezarea constant maximală a fibrelor mielinice groase (sensibilitatea proprioceptivă) și ocazional distructivă a fibrelor mielinice subțiri și a fibrelor amielinice (sensibilitatea extero- și visceroceptivă) din rădăcinile posterioare.

— *Tulburările de sensibilitate proprioceptivă*. Se constată anestezie mioartrokinetică, vibratorie și barestezică, distribuită preferențial la membrele inferioare (rădăcinile lombosacrate).

— *Tulburările de sensibilitate exteroceptivă* interesează exclusiv sensibilitatea tactilă, contribuind la *disociația de tip tabetic a sensibilității*: abolirea sensibilității proprioceptive conștiente și conservarea sensibilității termoealgice. Se dispun, de obicei, în benzi radiculare: T₂—T₅, C₈—T₁, L₅—S₁.

— *Tulburările de sensibilitate visceroceptivă* se exprimă prin anestezie oculară, traheală, epigastrică, vezicală, testiculară (semnul Pitres).

— *Ataxia (ataxia tabetică)*. Dezaferentarea proprioceptivă radiculo-cordonală posterioară suportă tulburările de coordonare motorie din tabesul dorsal. Ataxia tabetică îmbracă aspecte clinice diferite, dar posedă o caracteristică fundamentală: se accentuează la suprimarea controlului vizual (este diferită de ataxia cerebeloasă). Ea perturbă *ortostațiunea, mersul, atitudinile și mișcările segmentare ale membrilor* (Garcin, R. — 1969).

— *Ortostațiunea*. Ataxia se exteriorizează prin pozitivarea nesistematică a probei Romberg.

— *Mersul* prezintă alterații care definesc *ataxia latentă* și *ataxia manifestă*.

— *Ataxia latentă* ocazionează dezechilibrarea bolnavului, la probele Fournier, care constau în variate acte motorii comandate: ridicare de pe scaun, oprire din mers, întoarcere din mers sau de pe loc etc.

— *Ataxia manifestă*. Mersul devine nesigur și „talonat“: bolnavul atinge solul mai întîi cu călcîiul și apoi cu restul plantei.

— *Atitudinile și mișcările segmentare ale membrilor* comportă *ataxie posturală*, cu imposibilitatea de a păstra corect o atitudine comandată, și *ataxie dinamică*, cu tulburări de direcție, ce se pun în evi-

dență, la membrele superioare, prin proba indice-nas, iar, la membrele inferioare, prin probele călcii-genunchi și călcii-creasta tibiei.

— *Hipotonia musculară și areflexia osteotendinoasă* sînt cauzate de întreruperea brațului aferent al arcului reflex (fibrele mielinice groase din rădăcinile posterioare).

Tonusul muscular diminuează considerabil, mai ales, în membrele inferioare. *Reflexele* patelar, achilian și medioplantar dispar. Abolirea reflexului patelar survine deseori precoce, *semnul Westphall*.

— *Tulburările trofice* au fost atribuite unui ipotetic contingent de fibre parasimpatice din rădăcinile posterioare lezate. Fără a beneficia de o explicare fiziopatologică integrală, ele se corelează astăzi cu tulburările de sensibilitate (vezi sistemul nervos vegetativ — tulburările nutriționale). Cele mai semnificative se reprezintă prin: *artropatia tabetică și ulcerul perforant*.

— *Atropatia tabetică* interesează articulațiile mari: genunchi, coxo-femurală, tibiotarsiană etc. Produce deformări monstruoase, în general, nedureroase, dar cu impotență funcțională importantă și fără tendință de vindecare spontană.

— *Ulcerul perforant* este localizat, mai des, la nivelul plantei și are caracterul unei leziuni atone, indolore, cu evoluție cronică.

— *Tulburările sfincteriene și genitale* recunosc mecanismul unor perturbări reflexe elementare prin întreruperea rădăcinilor posterioare. Se constată: disurie, uneori veritabilă retenție de urină (prin anestezie vezicală), impotență, frigiditate.

b. *Simptomele asociate de nervi cranieni* se datoresc procesului de leptomeningită cerebrală cronică bazală, care însoțește leziunile de meningoradiculită posterioară.

— *Atrofia optică* produce grave tulburări de vedere.

— *Modificările pupilare* sînt caracteristice. Ele se cuprind în *semnul Argyll-Robertson*: mioză, anizocorie, contur pupilar neregulat, abolirea reflexului fotomotor și conservarea reflexului acomodator.

— *Alte tulburări*. Se mai adaugă *paralizii oculomotorii extrinseci*, *paralizii faciale*, *simptome acustico-vestibulare*, *paralizii de nervi bulbari*.

c. *Manifestările de afectare cerebrovasculară* se pot adăuga la simptomatologia de suferință parenchimatousă. Îmbracă, de obicei, aspectul unui accident ischemic cu topografie diferită.

8. MODIFICĂRILE PARACLINICE

Cele mai semnificative date sînt oferite de *examenul lichidului cefalorahidian*. Alte date se obțin la *examenul sîngelui și investigațiile radiologice*.

1. **Examenul lichidului cefalorahidian.** Rahicenteza extrage un lichid clar; la probele manometrice se pot observa semne de blocaj: arahnoidita spinală, pahimeningita cervicală hipertrofică, goma medulară.

Examenul biochimic și citologic evidențiază *hiperproteinoză* (50—100 mg%), cu *hiperglobulinorahie*; *pleiocitoză* cu *limfocitoză* (10—100 celule/ml.) *Curba reacției cu benzoe-coloidal deviază spre stînga*: reacția se pozitivează în „zona sifilitică” („zona paralizantă”) (Elliott, F. — 1971), *RBW* este pozitivă.

2. **Examenul sanguin.** În aproximativ 90% din cazuri *RBW* se pozitivează.

3. **Investigațiile radiologice** vizează tulburările trofice și unele aspecte ale sifilisului meningo-vascular.

a. *Examenul radiografic simplu* depistează artropatia tabetică: după o modalitate haotică și monstruoasă, imagini de destrucție osoasă (osteoporoză, linii de fractură intraarticulară) se alătură la imagini de construcție osoasă.

b. *Investigațiile radiografice cu substanțe de contrast.* În funcție de forma clinică, se indică: *pneumoencefalografia* și *pneumoventriculografia*, în arahnoidita și goma cerebrală; *arteriografia*, în accidentele cerebroarteritice și goma cerebrală; *mielografia* (gazoasă sau iodată), în arahnoidita spinală și goma medulară.

9. EVOLUȚIA ȘI PROGNOSTICUL

Depind de terapia antisifilitică. Netratat, neurosifilisul evoluează progresiv și sever. Sub tratament, afecțiunea se „fixează”; pot rămîne sechele infirmizante (epilepsie, hemiplegie, paraplegie, scăderea acuității vizuale etc.).

10. DIAGNOSTICUL POZITIV

La polimorfismul simptomatologic al neurosifilisului, diagnosticul pozitiv se bazează aproape exclusiv, pe *datele anamnestice* și *reacția serologică*, *RBW pozitivă în lichidul cefalorahidian*. Pozitivitatea *RBW*-ului sanguin nu constituie o probă de neurosifilis decît în prezența simptomatologiei neurologice.

Unele simptome clinice conservă totuși o sugestivă și reală valoare practică: cefaleea persistentă, cu caracter vesperal și nocturn, hemiplegia sau paraplegia cu instalare bruscă la vîrstă tînră, atrofia optică, semnul Westphall și semnul Argyll-Robertson.

11. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Comportă o problemă excesiv de diversă. Cazurile de frontieră impun controlul serologic lichidian și sanguin.

12. TRATAMENTUL

Este profilactic și curativ.

12.1. TRATAMENTUL PROFILACTIC

Se instituie terapia precoce și susținută a sifilisului primosecundar.

12.2. TRATAMENTUL CURATIV

Se distinge în *igieno-dietetic, etiologic, patogenetic și simptomatic*.

1. **Tratamentul igienico-dietetic.** Măsurile de igienă și regimul alimentar se adaptează formei clinice de boală.

2. **Tratamentul etiologic.** Se administrează penicilină și bismut.

a. *Penicilina.* Se folosesc preparatele: *Penicilină G potasică*⁽⁺⁾, *Penicilina G sodică*⁽⁺⁾, *Efitard*⁽⁺⁾ (*Endocilină*) și *Moldamin*⁽⁺⁾ (*Extencilline*^(R)), în doză de 1.000.000 U. I./zi (prin creșterea progresivă), în serii de 20—30 zile, pînă la doza totală de 20.000.000—30.000.000 U. I./serie (Mareș, A. — 1973).

Se repetă seriile de tratament de 2×/an.

b. *Bismutul.* Poate fi asociat la tratamentul cu penicilină. (Elliott, F. — 1971). Se administrează *Bismosal*⁽⁺⁾, fiole (soluție uleioasă conținând 100 mg substanță activă), pentru injecții i.m. (profunde), 1 fiolă/3—4 zile, în serii de 12—15 injecții.

c. *Eficiența terapiei* se controlează prin *examenul serologic al lichidului cefalorahidian*.

Se suspendă tratamentul după trei examinări negative în decurs de 2 ani.

3. **Tratamentul patogenetic.** Pentru combaterea procesului inflamator se aplică *corticoterapia* și *malarioterapia*.

a. *Corticoterapia.* La seriile de penicilină și bismut, se adaugă *Supercorticol*⁽⁺⁾ (*Prednisolon*), compr. de 5 mg și *Prednison*⁽⁺⁾ (*Supercortil*), compr. de 1 și 5 mg, în doză de 25—40 mg/zi, timp de 12—14 zile, după care se administrează *ACTH*⁽⁺⁾ (fiole de 50 U. I.), în doză de 50 U. I./zi sau *ACTH retard*⁽⁺⁾ (fiole de 25 U. I.), în doză de 25 U. I./zi, timp de 1—2 zile.

Asocierea vitaminei C și a sărurilor de potasiu este obligatorie.

b. *Malarioterapia* acționează prin permeabilizarea barierei hemato-cerebrale (favorizează penetrația medicației antisifilitice) și prin stimularea nespecifică a reactivității organismului (piretoterapie). Se practică, la nevoie, numai în servicii de specialitate.

4. **Tratamentul simptomatic** își restrânge domeniul în special la *crizele dureroase tabetice*. Sînt recomandate *substanțele neuroleptice cu efect analgezic*:

a. *Clorpromazina*. Se utilizează preparatele *Clordelazin*⁽⁺⁾, draj. (25 mg) și *Plegomazin*^(R), fiole (25 mg), pentru injecții i.m. (profunde), în doză de 50—150 mg/zi.

b. *Levomepromazina* (*Levomepromazin*⁽⁺⁾, *Nozinan*^(R)), compr. (25 mg), în doză de 50—100 mg/zi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ADAMS, R. D., VICTOR, M., *Principles of Neurology*, Mc. Graw Book Company, A Blakiston Publication, U.S.A., 1977.
2. ANGELESCU, M., *Encefalitele*, in VOICULESCU, M., *Boli infecțioase*, vol. II, Editura Medicală, București, 1960, 516—552.
3. ARSENI, C., CHIMION, D., *Lichidul cefalorahidian*, Editura Didactică și Pedagogică, București, 1979.
4. CLOYS, D. E., NETSKY, G. M., *Neuromyelitis optica*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 9, *Multiple Sclerosis and Demyelinating Diseases*; Chap. 14, North-Holland Publishing Company, Amsterdam; American Elsevier Publ. Co., Inc., New-York, 1970, 426—436.
5. COURVILLE, C. B., *Concentric sclerosis*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 9, *Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases*, Chap. 15, North-Holland Publishing Company, Amsterdam; American Elsevier Publ. Co., Inc., New-York, 1970, 437—451.
6. DRĂGANESCU, ȘT., PETRESCU, AR., DRĂGANESCU, N., *Encefalite virotice umane*, Editura Academiei R.P.R., București, 1962.
7. ELLIOT, F. A., *Clinical Neurology*, Second Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia—London—Toronto, 1971.
8. ELLSWORTH, C., ALVORD, JR., *Acute disseminated encephalomyelitis and „allergic neuroencephalopathies“*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 9, *Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases*, Chap. 19, North-Holland Publishing Company, Amsterdam; American Elsevier Publ. Co., Inc., New-York, 1970, 500—571.
9. KREINDLER, A., *Boli demielinizante*, in KREINDLER, A. și VOICULESCU, V., *Neurologie*, vol. II, Editura Academiei R.S.R., București, 1972, 9—36.
10. KURTZKE, J. F., *Clinical manifestations of multiple sclerosis*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 9, *Multiple Sclerosis*.

rosis and other Demyelinating Diseases, Chap. 7, North-Holland Publishing Company, Amsterdam, American Elsevier Publ. Co., Inc., New-York, 1970, 161—216.

11. MAREȘ, A., Boli ale sistemului nervos, în IONESCU AMZA, G., *Vademecum terapeutic*, Editura Medicală, București, 1973, 275—332.

12. MC ALPINE, D., LUMSDEN, C. E., ACHESON, E. D., *Multiple sclerosis. A reappraisal*, E. and Livingstone LTD, Edinburgh—London, 1968.

13. PETTE, H., *Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems*, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1942.

14. SCHRADER, A., *Diagnostic différentiel de la sclérose en plaques*, în BODECHTEL, G., *Diagnostic différentiel des maladies neurologiques*, Chap. II/III, Editions Doin Deren et Cie, Paris, 1965, 459—490.

15. ȘERBAN, M., *Encefalita alergică experimentală. Dinamica relației dintre modificările vasculare din sistemul nervos central și procesul de demielinizare*, Teză de doctorat, Cluj, 1970.

16. TAINDEL, C., PREDESCU, I., *Infecții acute ale sistemului nervos central*, Editura Medicală, București, 1975.

17. VAN ROSSUM, A., *Spastic pseudosclerosis (Creutzfeldt-Jakob disease)*, în VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 6, *Diseases of the basal ganglia*, Chap. 28, North-Holland Publishing Company, Amsterdam; Wiley Interscience Division. John Wiley and Sons. Inc., New-York, 1968, 726—760.

EPILEPSIILE

Manifestarea epileptică corespunde unei descărcări paroxistice, excesive, hipersincrone și autoîntreținute a unui grup de neuroni, avînd ca rezultat tulburarea intermitentă a unor funcții cerebrale motorii, senzitivo-senzoriale, vegetative sau psihice. Reiese deci că aspectele clinice pe care le îmbracă crizele de epilepsie sînt foarte variate. Pe de altă parte, epilepsia nu comportă o etiologie unică putînd fi secundară (simptomatică) unei stări patologice, a cărei evoluție condiționează prognosticul, sau aparent primitivă (idiopatică), constituind o veritabilă boală, devenită oarecum independentă de cauza care i-a dat naștere și în acest caz perturbă foarte inegal existența bolnavului.

Meritul clinicienilor din secolul trecut este acela de a fi recunoscut unitatea care există înapoia acestor aspecte polimorfe și de a fi putut discerne baza fiziopatologică a acestei unități. După Jackson, epilepsia corespunde „apariției episodice a unei descărcări neuronale brusce, excesive și rapide”. Dezvoltarea electroencefalografiei (EEG), a explorărilor neurofiziologice, precum și studiul experimental al fenomenului epileptic, au demonstrat justetea acestei concepții.

1. ETIOLOGIE

Într-o proporție importantă a cazurilor, epilepsia poate fi raportată la o leziune dobîndită, mai mult sau mai puțin extinsă, interesînd scoarța cerebrală. Rămîn cu toate acestea un mare număr de epilepsii ce nu pot fi atribuite unei leziuni dobîndite. Aceste epilepsii zise „idiopatice” sau „esențiale” se prezintă sub forma unei epilepsii generalizate și par să fie cu atît mai frecvente cu cît debutul epilepsiei este mai precoce. Rolul unei predispoziții ereditare pare posibil, dată fiind incidența familială în unele cazuri. În prezența unei epilepsii generalizate sau parțiale, trebuie avute în vedere cele două aspecte ale etiologiei: cercetarea unei predispoziții ereditare și depistarea unei leziuni localizate, capabile de a constitui un focar epileptogen.

1.1. EREDITATEA IN EPILEPSIE

Ereditatea intervine mai ales în epilepsiile cu debut în copilărie. Pe un grup de 20.000 rude a 4.231 epileptici, Lennox constată că frecvența crizelor, în ansamblul grupului, este de 3,2%, ea atinge însă 7,7% printre rudele bolnavilor la care epilepsia a debutat în copilărie și este de numai 1,5% printre rudele bolnavilor la care debutul a avut loc după 30 de ani.

Această incidență familială este și mai ridicată la bolnavii cu epilepsie generalizată.

Studiile efectuate asupra gemenilor reflectă aceleași date; concordanță în 85% a cazurilor pentru gemenii monovitelini și în 27% pentru gemenii bivitelini.

1.2. LEZIUNEA EPILEPTOGENĂ

O leziune în focar este uneori demonstrată clinic, electroencefalografic și prin explorări complementare. În alte cazuri, leziunea este în aparentă o perioadă de timp, evidențiindu-se ulterior. Adesea, existența unei asemenea leziuni este suspectată la baza datelor anamnestice, însă realitatea sa nu poate fi afirmată cu siguranță. De asemenea, frecvența unei asemenea leziuni nu poate fi determinată cu certitudine. Datele anatomice nu pot aduce precizări, întrucât este imposibil a separa leziunea epileptogenă inițială de leziunile secundare, favorizate sau nu de epilepsie, și care s-au produs în cursul anilor.

Leziunile epileptogene sînt situate la nivelul scoarței cerebrale. O leziune subcorticală poate provoca o criză epileptică prin antrenarea indirectă de alterații la nivelul scoarței.

Diferitele leziuni ale scoarței nu au același potențial epileptogen; regiunea rolandică și lobul temporal sînt mai epileptogene decît polii frontali și occipitali.

Indiferent de natura și sediul leziunii, dezvoltarea epilepsiei este un proces ce se desfășoară în timp, fapt evident mai ales în cazul epilepsiilor de origine traumatică și a celor consecutive unor leziuni cerebrale perinatale.

În sfîrșit, focarul epileptogen este situat într-o regiune alterată a scoarței, însă nu distrusă. Dacă leziunea distruge țesutul nervos, focarul epileptogen se constituie la periferia sa, într-o zonă unde alterațiile morfologice sînt minore.

1. Epilepsia de origine traumatică. Este necesar a se distinge traumatismele cranio-cerebrale survenite în cursul existenței (cîștigate), de cele ale perioadei perinatale. Incidența epilepsiei după un traumatism cranian cîștigat — în ansamblul epilepsiilor — este relativ redusă (5%). Se admite că 5% din traumatismele cranio-cerebrale închise dau crize epileptice, pe cînd în cele penetrante, cu lezarea durei, proporția ajunge pînă

la 30%. În majoritatea cazurilor, crizele epileptice survin în primii 2 ani de la traumatism, rareori mai târziu.

Traumatismele perinatale sînt responsabile de un mare număr de epilepsii. Incidența epilepsiei, cînd există semne neurologice ale unei leziuni traumatice perinatale, este mare (50%). În absența semnelor neurologice permanente, rolul etiologic al unui traumatism perinatal este adesea suspectat, însă incert. Datele anamnestice sînt adesea dificil de interpretat.

2. Epilepsia de origine tumorală. Epilepsia este un simptom frecvent al tumorilor cerebrale de emisfer, în special la adult. Aproape 50% din tumorile supratentoriale se însoțesc de epilepsie și, în 10% din cazuri, criza epileptică este primul simptom. Tumorile localizate în apropierea zonei rolandice dau mai adesea manifestări epileptice. De asemenea, ele sînt mai frecvente în tumorile cu dezvoltare lentă (meningioame, astrocitoame, oligodendrogliome) decît în cele maligne (glioblastoame). În ansamblul epilepsiilor, frecvența epilepsiei de cauză tumorală este evaluată la 10%.

3. Epilepsia de origine vasculară. Manifestări epileptice pot apare la cîteva luni după un accident vascular cerebral — mai adesea ischemic — cînd fenomenele clinice par stabilizate. O tromboză de carotidă internă poate începe cu o criză epileptică.

Leziunile cerebro-vasculare difuze (arteriosclerotice) pot fi la originea unei epilepsii cu tendință repetitivă. Această etiologie trebuie avută în vedere în cadrul epilepsiilor apărute după vîrsta de 50 de ani.

Ar mai fi de amintit angioamele, care, în 1/3 a cazurilor, provoacă apariția unei epilepsii focale, debutînd în copilărie sau la adultul tînr, precum și tromboflebitele corticale ce determină frecvent crize focale.

4. Alte etiologii. Este dificil, dacă nu imposibil, de a stabili lista afecțiunilor cerebrale ce pot determina crize epileptice. Unele dintre ele sînt epileptogene prin faptul că provoacă leziuni focale (encefalite, boli degenerative, leuconevraxite, parazitoze etc). Altele, prin antrenarea de tulburări metabolice interesînd sistemul nervos sau organismul în ansamblu său, cum este cazul intoxicațiilor exogene (oxid de carbon, plumb, alcool) sau endogene (uremie, diabet, insuficiență hepatică).

2. FIZIOPATOLOGIE

2.1. FOCARUL EPILEPTOGEN ȘI CRIZA FOCALĂ

1. Importanța focarului epileptogen. Focarul epileptogen este o regiune a scoarței cerebrale unde țesutul nervos este alterat, fără a fi distrus, și ai cărei neuroni prezintă permanent o activitate electrică anormală. Natura alterației este variabilă: uneori se pare că este vorba de tulburări metabolice (regiune parțial ischemică la periferia unei zone de necroză vasculară; tulburări metabolice ale neuronilor într-o zonă de

edem), alteori este vorba de alterații structurale ale țesutului sub forma unei cicatrice glio-vasculare (epilepsii posttraumatice) sau de o transformare neoplazică a țesutului glial (astrocitom, oligodendrogliom, glioblastom).

2. Caracteristicile neuronilor din focarele epileptogene

a. *Excitabilitatea* anormală a neuronilor epileptici se manifestă prin apariția autonomă de descărcări paroxistice.

b. *Caracterul autonom* al descărcărilor este demonstrat de persistența lor după izolarea focarului epileptogen de regiunile vecine și structurile subcorticale.

c. Această excitabilitate anormală a neuronilor epileptici este sub dependența unei *depolarizări parțiale permanente* a membranei lor celulare. Mecanismele depolarizării pot fi variate: dezaferentare parțială a neuronilor, suprimarea unor acțiuni inhibitorii, tulburări ale metabolismului celular.

d. Excitabilitatea anormală explică *sensibilitatea crescută* a neuronilor epileptici la tulburările generale, cum sînt: hipertermia, hiperhidratarea, hiponatremia, hipoxia, hipoglicemia, factori a căror influență în declanșarea crizelor este cunoscută.

e. Cu toate că este autonomă, activitatea neuronilor epileptici rămîne *influențată de sistemele aferente*. Dacă regiunea rolandică este supusă acțiunii stricninei, o simplă stimulare cutanată sau proprioceptivă a hemicorpului contralateral este suficientă pentru a declanșa o serie de contracții clonice. Acesta este modelul experimental al „epilepsiei reflexe”. În anumite circumstanțe, același fenomen se observă în clinică, descărcarea focarului epileptogen producîndu-se ca răspuns la o stimulare senzorială. Aferențele senzoriale nu constituie decît unul din multiplele sisteme aferente ale neuronilor corticali, altele fiind reprezentate de dispozitivele subcorticale ce controlează starea de veghe.

f. La nivelul focarului epileptogen, neuronii epileptici se caracterizează nu numai prin hiperexcitabilitate, ci și printr-o tendință marcată la *sincronizarea descărcărilor*, ce se traduce pe electroencefalogramă prin apariția de vîrfuri.

g. Traseul EEG al focarului epileptogen evidențiază, în afara vîrfurilor, și *unde lente*. Dacă vîrfurile reprezintă depolarizarea sincronă a neuronilor hiperexcitabili, undele lente corespund la potențiale inhibitorii hiperpolarizante. Există deci în sînul focarului epileptogen o alternanță de efecte excitatorii și inhibitorii. Inhibiția se poate exercita la nivelul scoarței (neuroni Renshaw), sau pune în joc aferențe asemănătoare celor care favorizează excitația. S-a arătat că, în același focar, unii neuroni suferă o depolarizare masivă, în timp ce alți neuroni din vecinătate sînt hiperpolarizați. Inhibiția, opunîndu-se mecanismelor ce favorizează descărcarea, previne dezvoltarea crizei.

h. O ultimă proprietate a focarului epileptogen este *inducerea de focare epileptice secundare la distanță*. Observațiile clinice au arătat existența focarelor EEG în oglindă, în emisferul opus celui ce conține focarul epileptogen. Fenomenul a fost confirmat și experimental: influ-

xurile ce iau naștere într-un focar epileptogen pot determina apariția unui nou focar ce descarcă autonom și persistă după eliminarea focarului inițial.

3. Desfășurarea crizei focale

a. Debutul crizei este marcat, la nivelul focarului, de înlocuirea descărcărilor de vîrfuri sporadice printr-o descărcare hipersincronă, foarte rapidă și susținută. Această descărcare se remarcă prin creșterea amplitudinii vîrfurilor, prin frecvență mărită și prin extinderea progresivă a teritoriului interesat. În momentul crizei, descărcarea hipersincronă nu rămîne limitată la neuronii epileptici, ci interesează un număr crescînd de neuroni normali. Propagarea antrenează intervenția nu numai a mecanismelor corticale ci și a nucleilor subcorticali, în special talamici. Circuite oscilante cortico-talamo-corticale asigură extensia cîmpului de excitație și accentuarea hipersincronismului descărcărilor.

Această perioadă corespunde clinic unei contracții tonice a mușchilor, ce apare numai după propagarea descărcărilor paroxistice la numeroase formațiuni subcorticale. Ea este suprimată însă după secționarea căii piramidale, ceea ce indică rolul esențial al influxurilor cortico-spinale în determinarea ei.

b. În faza următoare, descărcările de vîrfuri sînt separate prin unde lente, ceea ce indică intervenția fenomenelor inhibitorii. Acestea sînt în mare parte de origine talamică, antrenarea mecanismelor inhibitorii talamo-corticale fiind un efect secundar al descărcării hipersincrone a neuronilor. Rezultă că, după descărcarea de vîrfuri, ce reprezintă faza tonică, alternanța mecanismelor excitatorii și inhibitorii determină faza clonică.

c. Sfîrșitul crizei este marcat de o perioadă deficitară, ce pe traseul EEG corespunde prezenței de unde lente. Ea ar putea fi consecința epuizării rezervelor energetice ale neuronilor sau a oxigenului disponibil, cît și a acumulării unor metaboliți. Se pare însă că și aici intervenția mecanismelor inhibitorii joacă un rol preponderent.

d. Extensia la distanță a activității epileptice focale activează, pe lîngă dispozitivele fibrelor de asociație intracorticale și caloase, aceleași circuite talamo-corticale, ce intervin în extensia regională a cîmpului de excitație.

e. Generalizarea nu trebuie considerată ca și o extensie progresivă a unei crize focale în ansamblul scoarței. Datele clinice și EEG arată că generalizarea corespunde unei activități bilaterale sincrone, asemănătoare celei care caracterizează epilepsia generalizată de la început și are la bază descărcarea structurilor profunde. Prin activarea acestor structuri profunde, criza focală este capabilă să inducă o criză generalizată.

2.2. EPILEPSIA GENERALIZATĂ

Criza generalizată se deosebește de crizele focale prin pierderea inițială a cunoștinței, prin caracterul bilateral și simetric al fenomenelor motorii — tonice apoi clonice — și prin coma postcritică. Electroencefalografic, semnele paroxistice sînt bilaterale și simetrice.

Totalitatea acestor manifestări se explică prin activarea unui sistem situat în trunchiul cerebral și diencefal, capabil să acționeze asupra sistemului nervos în ansamblul său. Substanța reticulată a trunchiului cerebral și prelungirea sa în nucleii talamici ai liniei mediane reprezintă acest sistem. Observațiile clinice și experimentale au arătat că, în producerea crizelor generalizate, substanța reticulată a trunchiului cerebral este indispensabilă. Crizele se produc și după îndepărtarea scoarței cerebrale.

După Gastaut, criza de epilepsie generalizată rezultă în urma unei descărcări paroxistice în substanța reticulată talamică. Această descărcare este transmisă scoarței prin sistemul de proiecție difuză (sistemul reticular ascendent), ceea ce explică pierderea cunoștinței. Pe de altă parte, blocarea mecanismelor talamo-corticale eliberează activitatea substanței reticulate a trunchiului cerebral, responsabilă de producerea convulsiiilor.

Sucesiunea celor două faze — tonică și clonică — corespunde intervenției mecanismelor inhibitorii.

Criza generalizată nu este consecința unor leziuni anatomice interesând structurile profunde, integritatea, cel puțin relativă, a acestora fiind necesară desfășurării crizei. Două mecanisme fundamentale par să intervină:

1. Focare epileptogene situate la distanță de trunchiul cerebral pot favoriza sau declanșa descărcarea structurilor profunde de la acest nivel (fapt demonstrat de generalizarea crizelor focale).

2. Al doilea mecanism ține de o predispoziție la descărcări paroxistice a neuronilor reticulari, ce ar putea fi transmisă ca și un caracter ereditar.

Fiziopatologia crizelor mioclonice este foarte apropiată de cea a epilepsiei generalizate. Studiul experimental a arătat că o descărcare mezencefalică precede descărcarea corticală și că prima este direct responsabilă de fenomenele motorii. Intervenția precoce a mecanismelor inhibitorii deosebește accesul mioclonic de criza generalizată.

Absența tipică (petit mal) se explică asemănător, prin preponderența fenomenelor inhibitorii. Mecanismul surprinzătoarei sincronizări de 3 c/sec. este insuficient cunoscut.

3. CLASIFICAREA

În etapa actuală a cunoștințelor, clasificarea epilepsiilor — simplă și facilă altădată — a trebuit să se adapteze noilor concepte științifice. Clasificarea propusă recent de Liga internațională contra epilepsiei se bazează pe 4 criterii clinice, 2 criterii electroencefalografice și 2 criterii de altă natură:

- caracterul clinic al crizelor;
- prezența sau absența semnelor neurologice sau psihice intercritice;

- Vîrsta de debut a crizelor;
 - prezența sau absența unei etiologii mai mult sau mai puțin evidente;
 - traseele EEG intercritice;
 - traseele EEG critice;
 - răspunsul obișnuit la o terapie mai mult sau mai puțin specifică;
 - fiziopatologia cunoscută sau presupusă.
- Fundamentat pe aceste criterii, se face clasificarea oficială actuală.

3.1. EPILEPSII GENERALIZATE

3.1.1. EPILEPSIA PRIMAR GENERALIZATĂ (ESEȚIALĂ, GENUINĂ, IDIOPATICĂ, CENTRENEFALICĂ)

1. Criza tonico-clonică (criza majoră, grand mal, marele acces convulsiv).
2. Criza tonică
3. Criza clonică
4. Criza atonică
5. Criza akinetică
6. Absența tipică (criza minoră, petit mal, micul acces)
7. Criza mioclonică bilaterală
8. Spasmele în flexiune (hipsaritmia).

3.1.2. EPILEPSIA SECUNDAR GENERALIZATĂ (SIMPTOMATICĂ)

1. Criza tonico-clonică
2. Criza tonică
3. Criza clonică
4. Criza atonică
5. Criza akinetică
6. Absența atipică
7. Criza mioclonică bilaterală

3.2. EPILEPSII PARȚIALE SAU FOCAL (LOCALE, CORTICALE)

3.2.1. CRIZE PARȚIALE CU SIMPTOMATOLOGIE ELEMENTARĂ

1. Motorie:
 - a. crize somato-motorii tip Bravais-Jackson;
 - b. crize adverse;
 - c. crize afazice;

- d. crize fonatorii (vocaliză sau baraj verbal);
- e. crize posturale;
- f. crize inhibitorii.
- 2. Senzitivo-senzorială:
 - a. crize somato-senzitive tip Bravais-Jackson;
 - b. crize vizuale;
 - c. crize auditive;
 - d. crize olfactive;
 - e. crize gustative;
 - f. crize vertiginoase.
- 3. Vegetativă:
 - a. crize epigastrice;
 - b. crize abdominale;
 - c. crize diencefalice;
 - d. crize cardiace;
 - e. crize respiratorii;
 - f. crize vasomotorii.
- 4. Combinată

3.2.2. CRIZE PARȚIALE CU SIMPTOMATOLOGIE COMPLEXĂ

- 1. Psihică pură:
 - a. crize dismnezice („dèja vu“, „jamais vu“, etc);
 - b. crize ideatorii („gîndire forțată“, „stare de vis“);
- 2. Afectivă
- 3. Psiho-senzorială:
 - a. crize iluzionale;
 - b. crize halucinatorii.
- 4. Psiho-motorie:
 - a. crize de automatism
- 5. Combinată

3.3. EPILEPSII INCLASABILE

3.3.1. EPILEPSII GENERALIZATE

Cele două subdivizuni ale acestui grup au drept trăsătură comună repetarea crizelor epileptice generalizate, fie că generalizarea are loc de la debut, fie că este secundară unui debut focal inaparent.

- 1. **Epilepsia primar generalizată** se caracterizează:
 - a. Din punct de vedere clinic:
 - prin crize epileptice generalizate de la debut, îmbrăcînd aspectele enumerate mai sus; diferitele tipuri de crize pot surveni izolat sau pot fi asociate între ele la un același bolnav;

- prin lipsa, în mod obișnuit, de semne neurologice sau psihice în intervalul dintre crize;

- printr-un debut frecvent în copilărie sau adolescență, putând persista sau surveni la orice vîrstă;

- prin lipsa unei etiologii evidente, ceea ce permite supoziția unei dependențe de o predispoziție epileptică ereditară.

b. Din punct de vedere electroencefalografic:

- prin trasee EEG intercritice, prezentînd obișnuit anomalii difuze sau paroxisme bilateral-sincrone și simetrice de polivîrfuri, de complexe vîrf-undă sau polivîrf-undă; aceste paroxisme pot apare spontan sau pot fi provocate prin hiperpnee, stimulare luminoasă intermitentă (S.L.I.) sau somn; în unele cazuri traseele intercritice sînt normale;

- prin trasee EEG critice de aspectul paroxismelor bilateral sincrone și simetrice, al căror tip depinde de forma crizei: complexe vîrf-undă de 3 c/sec în absențele tipice; complexe polivîrf-undă în miocloniile masive bilaterale; ritm în jur de 10 c/sec, crescînd în amplitudine și urmat de complexe vîrf-undă, ritmic repetate, în crizele tonico-clonice.

c. Din alte puncte de vedere:

- printr-un răspuns de obicei favorabil la terapia clasică (barbiturice și hidantoine în criza tonico-clonică; dione și succinimide în absența tipică) și printr-un prognostic de obicei bun;

- printr-o patogenie încă incertă, dar care probabil corespunde la ceea ce majoritatea autorilor înțeleg prin mecanism epileptic „centrencefalic” și prin mecanism de transmisie „bisincron primar”.

2. **Epilepsia secundar generalizată** se caracterizează:

a. Din punct de vedere clinic:

- prin crize epileptice generalizate de la debut sau secundar generalizate unui debut focal inaparent, prezentîndu-se sub aspectele enumerate anterior; diferitele tipuri de crize pot surveni izolat sau pot fi asociate la același bolnav;

- prin prezența în mod obișnuit de semne neurologice și psihice de afectare cerebrală difuză în intervalul dintre crize;

- printr-un debut frecvent în copilărie, putînd persista sau surveni în adolescență sau chiar la vîrstă adultă;

- printr-o etiologie rar evidentă, dar care prin prezența obișnuită de semne neuro-psihice în intervalul dintre crize poate fi raportată la leziuni cerebrale difuze sau multifocale.

b. Din punct de vedere electroencefalografic:

- prin trasee EEG intercritice cu o activitate de fond încetinită pe care survin de obicei spontan paroxisme de complexe vîrf-undă lente generalizate, adesea asimetrice și asincrone, uneori chiar focalizate; mai dificil de provocat prin diferitele metode de activare, cu excepția somnului;

- prin trasee EEG critice de aspectul paroxismelor bilaterale, relativ sincrone și simetrice, mai mult sau mai puțin specifice unui anumit tip de criză; ritm în jur de 10 c/sec, crescînd în amplitudine în crizele tonice și unele crize atonice, urmat de complexe vîrf-undă ritmice în crizele tonico-clonice, complexe polivîrf-undă în miocloniile masive și

crizele akinetice; complexe vîrf-undă pseudoritmice în jur de 2 c/sec în absențele atipice și unele crize atonice; complexe vîrf-undă lente izolate în unele mioclonii masive de lungă durată.

c. Din alte puncte de vedere:

— printr-un răspuns mediocru la terapia cu barbiturice și hidantoine și nul la cea cu dione și succinimide, în timp ce benzodiazepinele (diazepam și mai ales nitrazepam) și corticoterapia dau uneori rezultate satisfăcătoare, prognosticul rămînînd cu toate acestea rezervat;

— printr-o patogenie încă incertă, dar care corespunde foarte probabil la un mecanism cortico-centrencefalic sau subcortico-centrencefalic (mecanism de transmisie a descărcărilor prin „bisincronie secundară“) decît la un mecanism centrencefalic pur.

3.3.2. EPILEPSII PARȚIALE SAU FOCAL

Aceste epilepsii se caracterizează:

1. Din punct de vedere clinic:

a. prin crize parțiale a căror simptome inițiale sau „simptome-semnal“ îmbracă aspecte foarte diferite, corespunzător populației neuronale unde ia naștere descărcarea:

— crize parțiale cu simptomatologie elementară rezultînd din descărcarea unei arii corticale specifice sau a sectorului cortico-subcortical corespunzător (motorie, senzorială, vegetativă);

— crize parțiale cu simptomatologie complexă rezultînd din descărcarea unei arii corticale asociative nespecifice sau a sectorului cortico-subcortical corespunzător (psihică pură, afectivă, psiho-senzorială, psiho-motorie).

Aceste tipuri de crize sînt rareori asociate la același bolnav, dar se complică adesea cu o generalizare secundară, luînd aspectul unei crize tonico-clonice.

b. prin prezența relativ frecventă în intervalul dintre crize a semnelor neurologice în legătură cu sediul leziunii epileptogene;

c. prin posibilități de debut la orice vîrstă (în fapt ele sînt rare în mica copilărie, frecvența lor crescînd paralel cu vîrsta).

d. printr-o etiologie organică mai mult sau mai puțin evidentă (cicatrice traumatică, tumoare, necroză ischemică sau infecțioasă etc).

2. Din punct de vedere electroencefalografic:

a. prin trasee EEG intercritice cu o activitate de fond de obicei normală, pe care survin spontan sau prin activare (somn, activare medicamentoasă) paroxisme de vîrfuri sau complexe vîrf-undă focalizate, intermitente.

b. prin trasee EEG critice de aspectul unui paroxism mai mult sau mai puțin focalizat (paroxism cu simptomatologie elementară; difuz și uneori generalizat în crizele parțiale cu simptomatologie complexă; totdeauna generalizat după un debut focalizat în crizele parțiale secundar generalizate).

3. Din alte puncte de vedere:
- a. printr-un răspuns bun la terapia antiepileptică clasică (barbiturice, hidantoine), prognosticul fiind legat de natura leziunii epileptogene;
 - b. printr-o patogenie binecunoscută, deoarece descărcarea neuronală rezultă dintr-o leziune mai mult sau mai puțin localizată a unei părți a emisferului și interesează aproape totdeauna, direct sau indirect, numai o parte a cortexului cerebral; în eventualitatea evidențierii sediului descărcării inițiale sau a leziunii care o provoacă, se pot denumi, aceste epilepsii, după o terminologie anatomică; epilepsie parțială prerolandică, postrolandică, temporală etc.

3.3.3. EPILEPSIILE INCLASABILE

Acest grup destul de important include toate epilepsiile ce nu pot fi clasate într-una din grupele precedente, din cauza insuficienței datelor clinice și paraclinice. Epilepsiile sugarului și hemiconvulsiile infantile ar putea fi incluse în acest grup.

4. ASPECTE CLINICE

4.1. EPILEPSII GENERALIZATE

4.1.1. EPILEPSIA PRIMAR GENERALIZATĂ

1. **Criza tonico-clonică** (criza majoră, grand mal). Debutul crizei este brutal, marcat uneori de un strigăt, cu pierderea imediată a cunoștinței și cădere, ce poate cauza rănirea bolnavului. Criza se desfășoară în 3 faze cu o durată totală de 5—10 minute.

Faza tonică este caracterizată printr-o contracție intensă și generalizată a mușchilor membrelor, toracelui, rahisului și feței, avînd drept consecință o apnee cu cianoză și mușcarea limbii. Globii oculari sînt deviați în sus și în afară, pupilele sînt dilatate, iar reflexul corneean abolit. Această fază durează 20—30 de secunde.

Faza clonică se caracterizează prin apariția de contracții musculare brusce, generalizate, sincrone. Acestea sînt la început dese, iar apoi se răresc. Respirația reapare, fiind neregulată, sacadată, zgomotoasă. Bolnavul prezintă incontinență de urină și fecale. Faza clonică durează 1—2 minute.

Faza rezolutivă corespunde unei come profunde cu rezoluție musculară generalizată, respirație stertoroasă, spumă sanguinolentă la nivelul buzelor. Fața este palidă, pupilele miotice. Reflexele tendinoase sînt uneori abolite, iar, în 80% a cazurilor, semnul lui Babinski este prezent.

Faza durează 3—5 minute, fiind urmată de un somn profund mai mult sau mai puțin prelungit, din care bolnavul poate fi trezit. La trezire, bolnavul acuză oboseală, mialgii, cefalee și are amnezia crizei. Uneori coma este urmată de o stare confuzională, când bolnavul poate comite acte antisociale de care nu este conștient.

Crizele generalizate atipice se disting de criza tonico-clonică (grand mal) prin absența fazei tonice (criza clonică) sau a fazei clonice (criza tonică) sau a oricărui fenomen convulsiv, cum este cazul crizelor generalizate manifestate printr-o pierdere bruscă a mișcărilor cu sau fără pierderea cunoștințelor (crize akinetice). Criza epileptică atonică se însoțește de o mare hipotonie musculară.

Diagnosticul unei crize de epilepsie generalizată se face de obicei retrospectiv, pe baza datelor anamnestice. Diagnosticul diferențial se face cu sincopa, în care pierderea cunoștinței este scurtă, fiind precedată de o senzație de slăbiciune și survine pe un teren de distonie neurovegetativă. Ea este declanșată de o emoție, durere, un acces de tuse, trecerea la poziție verticală. Cu toate acestea apariția de manifestări tonice sau clonice și chiar incontinență de urină este posibilă.

Criza isterică se manifestă, în general, printr-o cădere progresivă, ce nu antrenează traumatisme. Pierderea cunoștinței este incompletă, iar agitația motorie nu are caracterul crizei tonico-clonice. Rolul declanșant al factorilor afectivi (traume psihice, emoții negative) este evident. Bolnavul nu prezintă somnolență postparoxistică și nu se constată modificări EEG. De menționat că și epilepticii pot prezenta crize isterice, dificil de deosebit de cele epileptice (istero-epilepsie).

Absența tipică (petit mal) și criza mioclonică sînt alte aspecte ale epilepsiei generalizate, ce pot fi întîlnite izolat sau asociate între ele, alternînd sau nu cu crize tonico-clonice. În general, acestea din urmă urmează primelor la vîrstă adultă.

2. Absențele tipice apar mai ales în cursul celei de a doua copilării. Ele constau într-o foarte scurtă pierdere de cunoștință (cîteva secunde), cu debut și sfîrșit brusc, fără cădere. În acest timp, copilul își întrerupe activitatea, privirea devine fixă, nu răspunde la întrebări, scapă din mîna eventualele obiecte, scrisul se alterează pe parcursul cîtorva litere. Dacă absența apare în timpul mersului, bolnavul își continuă drumul și uneori ocolește chiar obstacolele întîlnite. Nu există fenomene postparoxistice, bolnavul își revine imediat la normal și, de obicei, are amnezia episodului.

Se observă uneori cîteva scurte clonii ale globilor oculari, pleoapelor, membrelor superioare, mușchilor cefei. Frecvența absențelor este variabilă, putînd atinge uneori cîteva zeci pînă la cîteva sute, zilnic. Ele sînt favorizate de lipsa unei activități intelectuale, de emoții și pot fi declanșate prin hiperpnee.

3. Criza mioclonică observată mai ales la adolescent, însă și la adult, se manifestă prin contracții musculare bilaterale și sincrone, apărînd în salve scurte. Miocloniile survin mai adesea la membrele superioare, uneori la cele inferioare (derobări cu cădere) sau la mușchii cefei. Con-

tracția este urmată de o inhibiție motorie pasageră. Miocloniile apar mai ales dimineața, la trezire.

4. **Spasmele în flexiune (hipsaritmia)** sînt o formă de epilepsie generalizată proprie primei copilării. Ele constau într-o contracție în flexiune a cefei și trunchiului însoțită de o obnubilare a cunoștinței. Contracțiile apar în salve. Electroencefalograma este alterată prezentînd unde lente ample, ritmice, unde ascuțite, virfuri. Toate anomaliile sînt bilaterale și sincrone. Hipsaritmia este o formă malignă de epilepsie, cu un prognostic sever.

4.1.2. EPILEPSIA SECUNDAR GENERALIZATĂ

Crizele generalizate au uneori un debut sugerînd existența unui focar epileptogen cortical, de obicei inaparent. Bolnavii acuză senzații anormale în membre, rotații în jurul corpului, tulburări senzoriale etc. Generalizarea secundară este cîteodată atît de rapidă încît simptomele inițiale trec neobservate.

4.2. EPILEPSII PARȚIALE SAU FOCALE

4.2.1. CU SIMPTOMATOLOGIE ELEMENTARĂ

1. Motorie.

a. *Epilepsia somato-motorie Bravais-Jackson.* Criza are un debut localizat, o extensie progresivă și regulată, fiecare mușchi sau grup de mușchi prezentînd separat o criză tonică scurtă, urmată de una clonică.

Cel mai adesea criza începe la membrul superior (police), atingînd în continuare fața, apoi membrul inferior. În alte cazuri, ea începe la față, pentru a interesa apoi membrul superior și membrul inferior. În sfîrșit, în unele cazuri debutul are loc la nivelul halucelui, progresînd apoi spre rădăcina membrului și atingînd în continuare membrul superior și fața.

Criza este urmată uneori de un deficit motor postcritic, de obicei trecător, în teritoriul unde s-a desfășurat. Criza nu se însoțește de pierderea cunoștinței, cu excepția cazurilor cînd are loc o generalizare a fenomenelor tonico-clonice la întreg corpul, și în acest caz asistăm în continuare la o criză tonico-clonică (grand mal), cu toate caracteristicile sale.

Epilepsia somato-motorie corespunde invadării progresive de către procesul epileptic a scoarței motorii prerolandice și indică o leziune localizată în frontala ascendentă.

b. *Epilepsia adversivă* se caracterizează printr-o deviere conjugată a capului și ochilor spre partea opusă focarului epileptic și care este

urmată de obicei de o criză generalizată. Dacă generalizarea este precoce, criza adversivă este inconstientă. Epilepsia adversivă este în legătură cu un focar frontal.

c. *Crizele afazice*. Crizele focale de tip afazic, sub formă de afazie tranzitorie, pot fi singura manifestare a unei epilepsii al cărei focar se găsește în zona lui Wernicke. În mod brusc, bolnavul nu mai înțelege ce vorbesc sau ce scriu cei din jur, poate vorbi, însă defectuos (parafazie, jargonofazie). Focarul poate fi situat și în aria 44, în care caz tulburarea îmbracă un caracter mai ales expresiv.

d. *Crizele fonatorii* se prezintă fie sub forma crizelor de oprire a vorbirii (baraj verbal), cu imposibilitate de a pronunța vreun cuvânt, bolnavul fiind conștient și putând executa ordinele verbale sau scrise, fie sub forma vocalizărilor (repetarea cvasiritmică a unui cuvânt sau a unei silabe).

2. Senzitivo-senzorială.

a. *Epilepsia somato-senzitivă Bravais-Jackson*. Fenomenele paroxistice constau în paretezii, având un debut și o extensie comparabile cu cele din epilepsia somato-motorie. Zonele de elecție sînt: policele, mîna, orificiul bucal. Intricarea crizelor senzitive și motrice este frecventă, de asemenea generalizarea secundară nu este rară. Criza somato-senzitivă corespunde unei activități epileptice la nivelul parietalei ascendente.

b. *Crizele senzoriale* realizează în general halucinații, adică percepții fără obiect.

— *Halucinația vizuală* poate fi elementară (fosfene scînteietoare, culori vii, scotom paroxistic) sau complexă (persoane, animale, peisaje). Crizele vizuale simple țin de o localizare occipitală a focarului, cele complexe de localizări temporale.

— *Halucinația auditivă* poate fi elementară (șuierat, zumzet, zgomot de clopot) sau complexă (verbală, muzicală); este localizată de obicei de partea opusă descărcării, ce se situează pe buza temporală a scizurii lui Sylvius.

— *Halucinația olfactivă* constă în perceperea unor mirosuri mai adesea dezagreabile, putride, mai rar agreabile.

— *Halucinația gustativă* este, de asemenea, mai frecvent dezagreabilă (gust metalic, amar, rînced), avînd originea ca și cea olfactivă în descărcări ale regiunii uncusului hipocampului.

— *Criza vertijinoasă* realizează o senzație de deplasare sau rotație a corpului, uneori de deplasare a obiectelor, și corespunde unei descărcări în prima circumvoluțiune temporală.

3. *Vegetativă*. Manifestări digestive (colici abdominale, vărsături), cardiace (accese de tahicardie, palpitații), respiratorii (tahipnee, apnee) pot traduce o descărcare epileptică. Criza epigastrică cu senzație de constricție epigastrică și iradiere ascendentă este una din manifestările vegetative mai frecvent întîlnite.

Originea epileptică a acestor manifestări este demonstrată de caracterul lor paroxistic și de constatarea anomaliilor EEG caracteristice.

Epilepsia diencefalică este rară și se caracterizează prin apariția subită de paroxisme cu caracter vegetativ: midriază sau mioză, congestia feței și gâtului, transpirație, hiper- sau hipotensiune arterială. Criza poate fi urmată de pierderea cunoștinței. Mai adesea este consecința unor leziuni talamice sau hipotalamice.

4. **Combinată** (de exemplu, somato-senzitivă, apoi somato-motorie, apoi adversivă).

4.2.2. CU SIMPTOMATOLOGIE COMPLEXĂ

1. **Psihică pură.** În epilepsiile cu simptomatologie psihică pură, paroxismul însuși este constituit de un fenomen psihic și se datorește unei descărcări în scoarța lobului temporal și mai rar a lobului frontal.

a. *Crize dismnezice.* În aceste crize, fenomenul paroxistic constă într-o alterare cu totul particulară a cunoștinței cu un caracter mnezic, bolnavul putând să povestească ce a simțit. Se descriu următoarele aspecte:

— *Sentimentul de familiaritate* („déjà vu, déjà entendu“) în care bolnavul are impresia că totul îi este familiar, cunoscut dinainte (obiectele din jur, cuvintele, frazele pe care le aude, clipele pe care le trăiește, locul în care se află).

— *Sentimentul de înstrăinare*, de straniu („jamais vu, jamais entendu“). Bolnavul are brusc impresia că tot ceea ce îl înconjoară îi este străin, straniu, bizar, că vede pentru prima oară locul în care se află, deși îi este binecunoscut, nu mai recunoaște pe cei din jur. Durata acestor tulburări este scurtă, nedepășind în general câteva secunde.

b. *Crize ideatorii.*

— *Gîndirea forțată.* Paroxismul constă într-o idee obsesivă, parazită, de care bolnavul nu poate scăpa, sau într-o gîndire forțată care îl domină. Uneori este chiar ultima idee dinaintea crizei, de care nu se poate debarasa, alteori este altă idee, mereu aceeași la fiecare criză. Adesea bolnavul nu-și aduce aminte care a fost conținutul gîndirii forțate, dar știe că a fost nevoit să se gîndească intens la ceva.

— O altă manifestare a epilepsiei ideatorii este „starea de vis“. Ea este dată de o stare de cunoștință ușor obnubilată, fiind comparată de bolnav cu imaginile unui vis. Alteori, bolnavul re trăiește brusc și cu intensitate, ca într-un vis, o parte din viața lui de mult trecută (viziunea panoramică).

2. **Afectivă.** Criza epileptică afectivă se caracterizează prin apariția bruscă, fără vreo motivare, a unei crize de rîs (mai des) sau plîns. Alteori bolnavii sînt cuprinși, subit și nemotivat, de o senzație de anxietate, de panică sau, din contră, de o senzație euforică de bine. Crizele sînt date de descărcări în partea antero-internă a lobului temporal.

3. **Psiho-senzorială.** Criza epileptică psiho-senzorială este determinată de o descărcare la nivelul lobului temporal sau a regiunilor în-

vecinate (orbito-insulo-temporală, temporo-uncinată, temporo-parietală, temporo-occipitală). Manifestările senzoriale se însoțesc de elemente de ordin psihic.

a. *Crize iluzionale* (percepții eronate ale unor senzații normale). Bolnavii pot avea iluzii vizuale (micropsie, macropsie), auditive (micro- sau macroacuzie), olfactive (hiperosmie), gustative (hiperguezie).

b. *Crize halucinatorii* (halucinații complexe, elaborate, expuse mai sus).

4. **Psihomotorie** (Crizele de automatism). Epilepsia psihomotorie este o altă formă a epilepsiei temporale, în care alterarea mai mult sau mai puțin profundă a cunoștinței se asociază cu o serie de acte motorii (gesturi, acțiuni, expresii mimice, vorbe), relativ coordonate dar bizare, neadaptate situației date, fără un scop anumit. După Gastaut se deosebesc:

a. *Automatisme gestuale*:

— *simple*, caracterizate prin repetarea unor gesturi stereotipe (frecarea mâinilor, mișcări de masticatie, sucțiune, deglutiție, lingerea buzelor etc);

— *complexe*, în care bolnavul întreprinde o acțiune (îmbrăcare și dezbrăcare, căutarea continuă de obiecte, aranjarea patului sau hainelor etc).

b. *Automatisme ambulatorii*. Sînt mult mai lungi, durata lor putînd atinge ore sau chiar zile, ceea ce face ca bolnavul să se trezească nedumerit într-un loc unde nu avusese intenția să se ducă; actele comise în timpul lor pot fi cu înlănțuire aparent logică, dar de care bolnavul nu-și dă seama, fie acte fără nici un rost sau explicație.

c. *Automatisme verbale*. Bolnavul este incapabil să răspundă la întrebări și repetă mereu aceleași cuvinte.

d. *Automatisme mimice*. Exteriorizează mai mult sau mai puțin starea afectivă a bolnavului.

5. **Combinată.**

a. *Crizele uncinat*. Sub acest nume se descriu crize halucinatorii olfactive, rareori izolate, mai adesea asociate cu alte manifestări psihice (sentimentul de „déjà vu” sau „jamais vu”, „stare de vis”), psihosenzoriale (halucinații gustative) sau psihomotorii (automatisme gestuale), ce preced uneori o criză generalizată tonico-clonică. Survin în leziunile uncusului hipocampului.

b. *Falsa absență temporală* se întîlnește la adult, avînd principalele caractere clinice ale absenței tipice, totuși se deosebește de ea prin durata mai lungă (30 secunde pînă la 2 minute) și prin prezența de manifestări psihomotorii (automatisme gestuale și verbale). Tulburarea cunoștinței este mai adîncă decît într-o absență, și crizei îi urmează o stare confuzivă de cîteva minute. Traseul EEG are o valoare considerabilă, indicînd un focar temporal.

4.3. STAREA DE RĂU EPILEPTIC (STATUS EPILEPTICUS)

Se caracterizează prin crize subintrante ce se succed la intervale foarte scurte, astfel că între două crize bolnavul nu-și recapătă cunoștința. Coma devine din ce în ce mai profundă, respirația și pulsul se accelerează, temperatura se ridică depășind 40° și bolnavul sucombă în colaps. Evoluția favorabilă este anunțată de revenirea temperaturii la normal și răirea crizelor.

Starea de rău epileptic poate fi favorizată de o oboseală accentuată, infecții acute, consum de alcool, suprimare bruscă a medicației antiepileptice. Poate dura de la câteva ore la 2—3 zile, timp în care numărul crizelor poate fi foarte mare.

4.4. TULBURĂRILE PSIHICE IN EPILEPSIE (FONDUL MINTAL AL EPILEPTICULUI)

Deficitul intelectual și tulburările de comportament sînt mai frecvente la epileptici față de ansamblul populației. În determinismul acestor tulburări intervin în mod cert fenomenele epileptice propriu-zise, însă responsabilitatea lor este mai mică decît aceea a leziunilor encefalice ce determină epilepsia și tulburările psihice. În sfîrșit, reacțiile caracteriale sînt strîns legate de felul în care epilepsia perturbă adaptarea familială, socială și profesională a bolnavului. Anumite aspecte ale personalității — relativ frecvente la epileptici — au justificat individualizarea unui „caracter epileptic”: viscozitate emoțională și intelectuală, tendință la perseverare, susceptibilitate, misticism, impulsivitate, mergînd pînă la agresiune. Epilepsiile în legătură cu un focar temporal sînt mai frecvent asociate cu asemenea tulburări, decît celelalte forme de epilepsie.

Tulburările psihice paroxistice, îmbrăcînd aspectul episoadelor psihotice majore, pot fi observate la anumiți epileptici: comportament anormal, total sau parțial amnezic, confuzie, halucinații și iluzii senzoriale, manifestări delirante adesea cu caracter mistic, reacții impulsive sau violente cu consecințe medico-legale. Aceste episoade psihotice sînt de asemenea mai frecvent observate în epilepsiile temporale.

În alte cazuri, episoadele psihotice pot urma unei crize epileptice, avînd astfel semnificația fenomenelor postcritice.

5. TRATAMENT

Modul de acțiune al medicamentelor antiepileptice este insuficient cunoscut. Unele par să acționeze asupra transmisiei sinaptice, exercitînd un efect inhibitor la nivelul circuitelor neuronale polisinpactice ale

trunchiului cerebral (sistemul reticular ascendent), cum este cazul barbituricelor. Se crede, cel puțin în parte, că mecanismul de acțiune al acetilureei, dionelor, carbamazepinei și benzodiazepinelor, este același, împiedicând probabil transmisia sinaptică. Este posibil ca benzodiazepinele, în plus, să intensifice mecanismele de inhibiție activă. Altele se comportă ca și stabilizatori ai membranei celulare (hidantoinene). Succinimidele cît și dionele ar avea o acțiune selectivă în zonele de excitație talamo-corticală.

Conducerea tratamentului trebuie să aibă în vedere cîteva principii generale:

1. Suprimarea medicamentoasă a crizelor nu rezolvă toate problemele afecțiunii. Ancheta etiologică se impune înaintea oricărei epilepsii recente, chiar în eventualitatea rară a unei sancțiuni terapeutice rapide.

2. Individualizarea tratamentului trebuie să țină cont înainte de toate de forma epilepsiei (fenobarbital, fenitoin în epilepsia generalizată, succinimide sau dione asociate la o doză redusă de barbiturice în absența tipică etc), de frecvența crizelor, de datele EEG, dar și de vîrsta bolnavului, de reacțiile sale individuale. Este important să se supravegheze bolnavul în primele luni de aplicare a unei noi terapii. Pentru individualizarea tratamentului, datele clinice culese pe o perioadă suficientă sînt mai importante ca datele EEG.

3. Instituirea, modificarea sau suprimarea unui tratament se vor face gradat, sub supravegherea medicului curant.

4. Suprimarea crizelor nu trebuie obținută cu prețul unor efecte secundare excesive, mai ales în cazul copiilor de vîrstă școlară. Diferitele asocieri medicamentoase și utilizarea adjuvantelor (calciu, depakin) permit evitarea acestor neajunsuri.

5. Continuitatea tratamentului este esențială. Întreruperea bruscă a unui tratament în curs implică riscuri foarte mari, mergînd pînă la starea de rău epileptic. Înainte de a modifica un tratament, aparent ineficace, trebuie să fim siguri că a fost efectiv urmat.

6. Reducerea tratamentului se va efectua numai în cazul cînd bolnavul nu a mai avut timp de 2 ani nici o criză. Reducerea se face progresiv: tot la 6 luni se suprimă una din cele trei doze zilnice. Atît timp cît traseele EEG prezintă alterații specifice, tratamentul nu va fi oprit.

7. Trebuie să se tindă ca existența copilului sau a adultului epileptic să se desfășoare în condiții cît mai apropiate de normal. Există un număr de circumstanțe (orientarea profesională, practicarea unor sporturi, conducerea vehiculelor, probleme familiale), în care intervenția medicului este esențială și poate contribui la reducerea incidenței reacțiilor comportamentale inadecvate. Munca în locuri periculoase este interzisă. Consumul de alcool, ca de altfel toate excesele, vor fi evitate.

8. Tratamentul neurochirurgical vizează fie suprimarea unui focar epileptogen, fie întreruperea structurilor ce intervin în dezvoltarea crizei. Indicațiile sale privesc în principal unele epilepsii rebele la orice medicație, fie cele cu punct de plecare temporal.

În continuare ne vom referi la medicația antiepileptică existentă în rețeaua noastră farmaceutică ce considerăm că acoperă problemele ridicate de tratamentul acestei afecțiuni.

Barbiturice

Acidul etil-fenil-barbituric sau fenobarbital este barbituricul cel mai utilizat și în același timp unul dintre cele mai active antiepileptice. El este indicat practic în toate formele de epilepsie, aplicarea sa în epilepsia psihomotorie și mai ales în petit mal fiind controversată, putând agrava manifestările acestuia din urmă. Dozele uzuale la adult sînt de 0,10—0,20 g/24 ore, administrate în două prize separate de 12 ore. În aceste doze, toleranța este de obicei foarte bună. Efectul hipnotic poate dispărea după cîteva săptămîni de tratament. Persistența unei somnolențe nu justifică prin ea însăși oprirea administrării, dată fiind eficacitatea acestui preparat asupra comițialității. Printre inconvenientele rare ar fi de menționat anemia macrocitară, erupțiile, edemele, artralgiile, periartrita scapulo-umerală.

Hidantoine

Împreună cu barbituricele sînt medicamentele mai frecvent prescrise. Cel mai utilizat este preparatul fenitoin. Posologia la adult, care trebuie să fie progresivă, este de 200—400 mg/zi în două prize în timpul meselor. Asocierea cu fenobarbitalul îi conferă o eficacitate sporită. Produsul este indicat în toate formele de epilepsie cu excepția crizelor de petit mal. Poate provoca semne de intoleranță: erupții, grețuri, anemie megaloblastică, ataxie, diplopie, nistagmus. O manifestare destul de frecventă este gingivita hipertrofică, necesitînd uneori o rezecție chirurgicală. Nu are acțiune hipnotică, ceea ce constituie un avantaj față de fenobarbital.

Manifestările de intoleranță sînt adesea tardive și impun suprimarea administrării. Ele dispar de obicei complet în cîteva zile. Sînt atribuite unui defect enzimatic hepatic, ce blochează catabolismul preparatului, ducînd la o supraîncărcare. Tulburările hematologice sînt consecința carenței de acid folic, ce apare ca urmare a blocării absorbției din alimente. Asocierea de acid folic corectează aceste tulburări, însă diminuează simultan activitatea antiepileptică a preparatului.

Primaclore

Din acest grup face parte produsul primidon, derivat chimic foarte apropiat de fenobarbital. O parte din doza administrată se transformă în organism în fenobarbital. Este eficace în epilepsia generalizată tonico-clonică și în diversele varietăți de epilepsie focală, inclusiv cele cu simptomatologie complexă (mai ales psihomotorii). Posologia cotidiană la adult este de 0,5—1,50 g în două prize, fiind crescută progresiv. Unul

din inconvenientele mai frecvente este somnolența cu bradipsihie potentată de asocierea cu fenobarbital. Mai rar se menționează: grețuri, vărsături, tulburări vizuale, ataxie, vertij, erupții, anemie megaloblastică.

Carbamazepine

Acestui grup îi aparțin produsele Stazepin^(R) și Finlepsin^(R). Structura lor chimică este mai apropiată de cea a antidepresoarelor tricyclice decât de aceea a celorlalte antiepileptice. Întrucât efectul lor se exercită mai ales asupra tulburărilor psihice asociate epilepsiei, sînt utilizate în epilepsiile focale cu simptomatologie complexă (psihică, psiho-senzorială, psihomotorie) cît și în epilepsia primar generalizată tonico-clonică. Posologia este în medie de 0,60 g/zi, putînd fi crescută pînă la 1,20 g/zi. Pot antrena fenomene de intoleranță: erupții, grețuri, ataxie, anemie aplastică.

Acetiluree

Preparatele aparținînd acestui grup au o activitate anticomitală extinsă, însă aplicabilitatea lor este limitată ca urmare a unei redutabile toxicități. Mai utilizat este produsul fenamecid (fenilacetiluree) în doze de 0,50—2 g/zi, în special în epilepsiile focale cu simptomatologie complexă (psiho-motorie) rezistente la alte terapii. Efectele toxice sînt numeroase și grave: leziuni hepatice și renale, anemie aplastică, ataxie, tulburări psihice de tip paranoid, erupții, grețuri, vărsături.

Oxazolidindione

Reprezintă medicamentele de elecție pentru crizele de petit mal (absența tipică). Produsul autohton denumit trepal (trimethadionă) se administrează la adult în doza de 0,60—1,20 g/zi repartizată în trei prize. Efectele toxice constau în fotofobie, leucopenii, agranulocitoză, anemie aplastică, grețuri, erupții. Se impune o supraveghere hematologică strictă.

Succinimide

Sînt de asemenea medicamente de elecție pentru diferitele varietăți ale crizelor de petit mal. Preparatele mai frecvent utilizate sînt: Suxilep^(R) (etil-metil-succinimida) și Morfolep^(R) (morfolinil-metilen-succinimida).

Preparatul Suxilep^(R) se va asocia întotdeauna cu fenobarbitalul dat fiind faptul că favorizează apariția crizelor de epilepsie generalizată (grand mal).

Posologia va fi crescută progresiv începînd cu 0,50 g/zi, adăugîndu-se apoi 0,25 g pe săptămînă pînă la doza de 1,50 g/zi la nevoie. Doza optimă va fi repartizată în trei prize administrate în timpul meselor. Efectele toxice constau în grețuri, vertij, cefalee, tulburări psihice (excitație sau depresie), anemie aplastică (supraveghere hematologică). Ris-

cul apariției acestor efecte toxice este mai mic decât în cazul altor medicații, preparatul rămânând cel mai eficace în acest tip de crize.

Preparatul Morfolep^(R) are un spectru mai larg de utilizare fiind activ nu numai în petit mal, ci și în alte tipuri de crize (grand mal, mioclonică, psihomotorie). La adulți se administrează în doze de 1—2 g/zi. Ca efecte toxice se semnalează: somnolență, tulburări digestive, agranulocitoză, adenopatii.

Benzodiazepine

Diazepamul s-a dovedit un anticomital remarcabil în starea de rău epileptic. Se administrează pe cale intravenoasă o primă fiolă de 10 mg ce poate fi repetată după 30 de minute, mergând la nevoie la doza de 60 mg. Se impune prudență în caz de insuficiență respiratorie. El este eficace și în crizele de petit mal, având marele avantaj de a nu fi toxic, însă eficacitatea sa este limitată în timp. În plus, uneori necesită doze hipnogene, ceea ce reduce din interesul său.

Nitrazepamul mai recent introdus în arsenalul terapeutic antiepileptic, pare a fi activ în unele forme de epilepsie generalizată (akinetică, mioclonică, hipsaritmică) și psihomotorie. Se administrează în doze de 10—30 mg la adulți.

Tratamentul stării de rău epileptic este un tratament de urgență, mai ales în caz de crize majore (tonico-clonice). Se administrează benzodiazepine (diazepam, valium) intravenos, în doze ce pot merge până la 60 mg, sau fenobarbital intramuscular, 0,30 g o dată (1 fiolă și jumătate). Dacă starea de rău persistă, se reinjectează 0,10 g după o jumătate de oră, putându-se ajunge până la o doză de 0,80 g/zi. Combaterea edemului cerebral se face prin injecții intravenoase cu glucoză hipertonică sau prin perfuzii cu uree. Se asociază clisme cu cloralhidrat (2—3 g) și amital sodic intravenos 0,20 g. Va trebui menținută o bună hidratare și se va combate hipertermia, tulburările respiratorii și tendința la colaps.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. CAMBIER, J., *Epilepsie et myoclonie*, „Rev. Prat.”, 28, 4157, 1968.
2. GASTAUT, H., *Le choix d'un médicament antiépileptique*, „Con. med.”, 97, 1430, 1975.
3. GASTAUT, H., *Classification des crises épileptiques*, „Vie Med.”, 38, 5157, 1970.
4. POPOVICIU, L. (sub red.), *Epilepsiile*, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976.
5. PRENSKY, A. L., ROFF, M. C., MOORE, M. J., SCHWOB, R., *Intravenous diazepam in the treatment of prolonged seizure activity*, „New Engl. J. Med.”, 276, 779, 1967.
6. WOODBURY, D. M., PENRY, J. K., SCHMIDT, R. P., *Antiepileptic drugs*, Raven Press, N. Y., 1972.

BOLILE DEGENERATIVE ȘI EREDODEGENERATIVE ALE SISTEMULUI NERVOS

1. NERVII PERIFERICI

1.1. AMIOTROFIA NEURALĂ CHARCOT-MARIE-TOOTH (AMIOTROFIA PERONIERĂ)

Este o afecțiune eredo-familială caracterizată printr-o amiotrofie distală foarte lent progresivă ce afectează mai întâi membrele inferioare apoi pe cele superioare, însoțindu-se de discrete tulburări senzitive de tip polinevritic. Cauza bolii este necunoscută. Literatura nu menționează pînă în prezent vreo tulburare metabolică sau de altă natură care să poată fi implicată în producerea manifestărilor patologice. Boala este rară, fiind de 3—5 ori mai frecventă la bărbați față de femei. Se transmite cel mai adesea după modul dominant autosomal, rareori recesiv autosomal. Formele sporadice nu sînt excepționale. Strînse legături par să existe între amiotrofia neurală și neuropatia interstițială hipertrofică, atestate de prezența în aceeași familie a ambelor afecțiuni, deosebirile bazîndu-se mai mult pe intensitatea procesului patologic decît pe natura sa. Asocierea amiotrofiei neurale cu o simptomatologie eredo-ataxică de tipul bolii Friedreich este de asemenea cunoscută.

1. Anatomie patologică. Leziunile interesează fibrele mielinice ale rădăcinilor și nervilor periferici. Dispariția segmentară a tecii de mielină este parțial compensată printr-un proces de remielinizare; degenerescența axonală este limitată, fibrele amielinice sînt respectate. Proliferarea tecii lui Schwann în jurul unor axoni, mai ales la nivelul nervilor periferici, se însoțește de o proliferare a țesutului conjunctiv interstițial. Pe secțiunile medulare se observă dispariția tecii de mielină la nivelul cordoanelor posterioare și leziuni degenerative retrograde ale neuronilor motori din coarnele anterioare. Prezența unor leziuni ale căilor cerebeloase nu este chiar atît de rară. Leziunile musculare sînt de tipul atrofiei neurogene (atrofie în cîmpuri delimitate) cu evoluție foarte lentă ce explică anumite aspecte atipice, pretînd la confuzii cu o atrofie miogenă.

2. Tabloul clinic. Debutul manifestărilor are loc în general între 10—25 ani. Atrofia musculară este simptomul major, interesînd inițial simetric mușchii grupului antero-extern al gambei, cu apariția treptată

a unui stepaj. Atrofia se extinde apoi la mușchii posteriori ai gambei, membrul inferior luînd aspectul de „picior de cocoș”, cu extremitatea proximală normală și extremitatea distală atrofiată. De obicei, procesul atrofic cuprinde și treimea inferioară a coapsei și mai târziu se extinde și la antebrate, realizînd aspectul de „atrofie în manșetă”. Caracteristică este conservarea prelungită a capacității funcționale a mușchilor ce contrastează cu importanța atrofiilor. Numeroși bolnavi rămîn mult timp capabili de a presta unele activități utile. Areflexia ahiliană este precoce, abolirea reflexelor patelare mai tardivă, iar contracția idiomusculară exagerată. În faza de debut a bolii, bolnavii acuză frecvent dureri, crampe musculare și parestezii. Tulburările de sensibilitate obiectivă sînt însă mai puțin exprimate, fiind localizate de asemenea distal, mai accentuate pentru sensibilitatea vibratorie și articulo-musculară. Tulburările trofice și vegetative constau în manifestări vasomotorii periferice cu edem și cianoză a extremităților, hipersudorație, uneori picior scobit. Tulburări sfincteriene nu există iar lichidul cefalorahidian este de obicei normal, rareori putîndu-se constata o ușoară creștere a proteinorahiei.

Examenul electric arată prezența unei reacții de degenerescență parțială sau totală, iar electromiografia evidențiază un traseu de tip neurogen cu prezența de potențiale gigante de mare amplitudine, indicator al fenomenelor de regenerare. Scăderea vitezei de conducere a nervilor periferici este marcată și precoce putînd fi constatată și la unele rude neafectate ale bolnavului.

3. Diagnostic diferențial. Se face cu *distrofiile musculare distale* în care contracția idiomusculară este abolită precoce, tulburările de sensibilitate lipsesc și electromiograma este de tip miogen; cu *sechelele de poliomielită acută*, unde atrofiile musculare sînt asimetrice, mai exprimate, și nu se constată tulburări de sensibilitate. În formele sporadice se impune diagnosticul diferențial față de *polineuropatii* unde evoluția este mai acută, tulburările de sensibilitate mai exprimate, cu dureri vii la presiunea maselor musculare și tendință la regresivitate în evoluția ulterioară. Neuropatia interstițială hipertrofică se caracterizează prin îngroșarea trunchiurilor nervoase. Absența, în mod obișnuit, a semnelor cerebeloase diferențiază amiotrofia neurală de ataxiile cerebeloase atipice evoluînd cu atrofii musculare.

4. Tratament. Nu există o terapie specifică. Se pot utiliza vitamine, anabolizante cît și mijloace fizioterapice (băi galvanice, masaje electrice) în speranța unor ameliorări tranzitorii. Se poate recurge la diverse metode ortopedice și chirurgicale în vederea limitării consecințelor funcționale ale afecțiunii.

1.2. NEUROPATIA INTERSTIȚIALĂ HIPERTROFICĂ (DÉJÉRINE-SOTTAS)

Este forma eredo-familială a polineuropatiei cronice progresive. Afecțiunea este rară, de etiologie necunoscută. Transmiterea se face, obișnuit, după modul dominant autosomal, mai rar recesiv autosomal.

De obicei sînt afectați mai mulți membri ai aceleiași familii, existînd și cazuri sporadice. Se remarcă o ușoară preponderență a bolii la bărbați.

1. **Anatomie patologică.** Manifestarea cardinală este îngroșarea palpabilă și uneori vizibilă a nervilor periferici, ce poate fi uniformă, fuziformă sau nodulară. Leziunile nu diferă de cele din amiotrofia neurală decît prin proliferarea considerabilă a țesutului conjunctiv interstițial, a membranei endoneurale și a celulelor Schwann. Tabloul histologic este comparabil adesea cu aspectul unei secțiuni printr-un bulb de ceapă. Modificări degenerative se observă și în cordoanele posterioare, mai ales fasciculul lui Goll, precum și în neuronii cornului anterior.

2. **Tablou clinic.** Simptomele apar de obicei în copilărie sau în a doua decadă a vieții, ocazional mai tîrziu. Tabloul este acela al unei neuropatii cu debut insidios și evoluție lentă. Trunchiurile nervoase ale extremităților sînt îngroșate și uneori sensibile la presiune. Hipertrofia trunchiurilor nervoase, vizibilă la nivelul plexului cervical, se poate palpa în șanțul epitrohlean (nervul cubital), pe partea internă a brațului (pachetul vasculo-nervos), la fibulă (nervul sciatic popliteu extern). Deficitul motor și atrofia progresivă interesează musculatura distală a extremităților, membrele inferioare fiind de obicei primele afectate. Uneori sînt prezente fasciculații. Inegalitatea pupilelor și prezența semnelor lui Argyll-Robertson, pot fi adeseori observate ca urmare a interesării nervilor simpatici. Tulburările de sensibilitate sînt mai marcate decît în amiotrofia neurală. Subiectiv, bolnavii acuză parestezii, crampe, uneori dureri fulgurante, iar obiectiv se constată o diminuare a sensibilității superficiale și profunde în extremitatea distală a membrelor, adeseori cu manifestări ataxice, expresie a tulburărilor de sensibilitate profundă. Reflexele tendinoase sînt de obicei abolite. Mai pot fi prezente și alte simptome: tremurătură intențională, nistagmus, vorbire scandată, scolioză, a căror explicație este dificilă în cazul unei polineuropatii. Prezența acestor semne este probabil o indicație că afecțiunea nu apare întotdeauna sub o formă pură, existînd și posibilitatea unor forme de tranziție spre alte boli ereditare degenerative. Laboratorul furnizează date normale. Evoluția este de obicei foarte lent progresivă, uneori punctată de exacerbari acute și remisiuni.

3. **Diagnostic diferențial.** Cu *amiotrofia neurală* Charcot-Marie-Tooth, diagnosticul este dificil în cazul că trunchiurile nervoase nu sînt palpabile. În această situație, numai examenul bioptic al unui nerv permite diferențierea. Alte afecțiuni care pot prezenta un tablou clinic similar sînt *lepra* și unele *polineuropatii cronice*. Examenul histopatologic cît și modul de debut și evoluție permit diagnosticul diferențial.

4. **Tratament.** Ca și în cazul polineuropatiilor cronice de diverse etiologii, se pot aplica metodele uzuale ale fizioterapiei. Intervențiile corective previn dezvoltarea contracturilor și deformărilor prelungind perioada dinaintea instalării incapacității.

1.3. NEUROPATIA SENZITIVĂ EREDITARĂ (ACROPATIA ULCERO-MUTILANTĂ)

Este o boală eredo-familială caracterizată prin apariția în copilărie sau la adultul tânăr a unui tablou de polineuropatie preponderent senzitivă. În mod obișnuit, transmiterea este dominant autosomală, existând și cazuri aparent sporadice.

1. **Anatomie patologică.** Leziunile interesează ganglionii spinali, rădăcinile posterioare și nervii periferici. Ocazional au fost constatate leziuni și în coarnele posterioare ale măduvei, olivele bulbare, cerebel, nervul optic.

2. **Tabloul clinic** include tulburări de sensibilitate, adeseori de tip siringomicelic, localizate distal și care urcă apoi progresiv spre rădăcina membrelor. În final, se poate constata o anestezie pentru toate modurile de sensibilitate. Reflexele tendinoase sînt abolite. Caracteristice sînt ulcerările nedureroase de la nivelul extremităților cu osteoliză, sechestre și amputare spontană a falangelor. S-au descris și atrofii musculare gambiere ce pun problema relațiilor cu amiotrofia Charcot-Marie.

Boala este aparent compatibilă cu o lungă supraviețuire, fiind însă invalidantă ca urmare a deformărilor de la extremități cauzate de amputările spontane.

3. **Diagnostic diferențial.** Se face cu *lepra* — exclusă pe baza examenului bacteriologic — și cu siringomielia, unde manifestările sînt de obicei localizate în teritoriul segmentelor medulare cervicale.

4. **Tratament.** După o bună parte a autorilor nu există un tratament care să poată influența favorabil manifestările bolii, deși unii autori raportează rezultate încurajatoare în urma simpatectomiei perifemurale și lombare. Alții comunică rezultate similare în urma ligaturii arterei pedioase.

1.4. ARTROGRIPOZA CONGENITALĂ MULTIPLĂ

Reunește un grup de manifestări articulare, musculare și cutanate ce se manifestă de obicei de la naștere. Boala este destul de rară. Transmiterea se face la modul dominant autosomal.

1. **Anatomie patologică.** Cea mai constantă modificare este reducerea frapantă a neuronilor motori din coarnele anterioare și diminuarea fibrelor rădăcinii anterioare. Mai pot exista anomalii de dezvoltare ale creierului (microgirie, hidrocefalie, atrofie corticală). Biopsia mușchilor evidențiază o atrofie de denervare sau modificări de tipul distrofiei musculare.

2. **Tablou clinic.** Simptomele articulare constau în anchiloze ce sînt prezente de la naștere și produc fixarea segmentelor mai adesea în flexie. Anchilozele sînt de obicei parțiale, fiind bilaterale, simetrice și nedureroase. Mai frecvent sînt interesate articulațiile tibiotarsiene, coxofe-

murale, ale genunchilor, umărului, cotului și pumnului. Musculatura periarticulară este atrofică. Pielea este îngroșată, cu aspect de carton, al-teori este atrofică.

O bună parte a bolnavilor decedează în copilărie, o mică parte supraviețuiesc mai mulți ani grav handicapați de fixarea articulațiilor.

2. MĂDUVA SPINĂRII

2.1. AMIOTROFIILE SPINALE PROGRESIVE

Sub această denumire sînt cuprinse afecțiuni foarte variate care au ca trăsătură comună o atrofie musculară evolutivă, consecința unor leziuni degenerative ale neuronilor motori din măduva spinării și trunchiul cerebral.

2.1.1. AMIOTROFIA SPINALĂ INFANTILĂ (WERDNIG-HOFFMANN)

Este o boală eredo-familială caracterizată prin apariția în cursul primului an de viață a unui deficit motor extins cu atrofie a musculaturii trunchiului și extremităților. *Etiologia este necunoscută*, boala fiind cu *transmitere autosomal recesivă* și *prognostic sever*. Afecțiunea este rară, ambele sexe fiind atinse în mod egal.

Debutul este precoce, de obicei între a 8-a și a 12-a lună de viață, afectînd succesiv și rapid în cîteva luni mușchii centurii pelviene, coapselor, centurii scapulare, cefei, gîtului și, în sfîrșit, pe cei ai membrelor superioare și inferioare. Pot fi interesați și unii nervi cranieni, în special hipoglosul și facialul. Sînt interesați mai cu seamă mușchii respiratori, diafragma fiind de obicei cruțat. La deficitul motor sever, în ansamblu simetric, se asociază o hipotonie importantă. Copilul ține greu capul, mișcările membrelor se fac fără vigoare și în cele din urmă se instalează o paralizie completă. Atrofia poate fi mascată de prezența unui panicul adipos bogat. Mersul nu este posibil. Reflexele tendinoase dispar iar sensibilitatea și sfincterele prezintă relații normale. Atitudinea copilului este destul de caracteristică: membrele superioare sînt în abducție, iar cele inferioare abdușe și rotate în afară la nivelul șoldurilor.

Evoluția este progresivă, decesul survenind mai adesea înaintea vîrstei de 4 ani prin complicații pulmonare, în funcție de gradul atingerii mușchilor respiratori. Sînt descrise și forme cu evoluție mai lungă.

Diagnosticul se bazează pe incidența familială, apariția simptomelor în ultimele luni ale primului an de viață și evoluția progresivă ce nu poate fi influențată de vreo terapie.

2.1.2. AMIOTROFIA SPINALĂ PSEUDOMIOPATICĂ, (AMIOTROFIA NEUROGENĂ PROXIMALĂ EREDITARĂ WOHLFART-KUGELBERG-WELANDER)

În 1955, Wohlfart, Fex și Eliason demonstau că o parte a cazurilor considerate drept distrofii musculare de centură, erau în fapt atrofii musculare neurogene. Un an mai târziu, Kugelberg și Welander dădeau o descriere amănunțită a modificărilor în urma unui studiu pe 12 cazuri. Până în prezent literatura consemnează comunicările a peste 400 cazuri.

Afecțiunea se transmite la modul recesiv autosomal însă variațiunile genetice sînt numeroase (forme cu transmitere dominant autosomală, forme sporadice). Aproximativ 2/3 din cazuri sînt bărbați.

Debutul simptomelor are loc de obicei în copilărie sau la adultul tînr. Se descriu două forme:

1. **Tipul infantil-juvenil**, cu debut în copilărie după apariția mersului sau în adolescență, cu evoluție lentă; imposibilitatea de a se deplasa survine la mai bine de 10 ani de la debutul aparent al bolii.

2. **Tipul tardiv al adultului**, mai benign, cu evoluție foarte lentă. Afecțiunea prezintă particularitatea de a atinge musculatura proximală a membrelor, atrofia sau deficitul mușchilor coapsei și centurii pelviene fiind de obicei prima manifestare. Prinderea celorlalți mușchi (centură scapulară, membre) este mai tardivă. În aproximativ 1/3 a cazurilor este afectată și musculatura distală. Atingerea motorie pseudomiopatică, observată în marea majoritate a cazurilor, este foarte stereotipă. Deseori se observă fasciculații musculare, care dacă nu apar spontan pot fi provocate cu prostigmină (miostin). Reflexele tendinoase sînt abolite și nu se constată tulburări de sensibilitate obiectivă. Sînt menționate cazuri de amiotrofie spinală infantilă Werdnig-Hoffmann printre rudele bolnavului.

La examenul electromiografic se pot observa potențiale de fasciculație ce apar și în mușchii aparent neafecți, iar la contracția voluntară, potențiale polifazice gigante.

Evoluția este foarte lent progresivă și compatibilă o lungă perioadă de timp cu o viață relativ normală.

Aspectul general al bolii (caracterul eredo-familial, tabloul clinic, evoluția lentă) este de distrofie musculară progresivă cu care boala se confundă adesea, mai ales cînd fasciculațiile lipsesc. Diagnosticul cert de amiotrofie neurogenă îl oferă metodele paraclinice: examenul histopatologic (atrofii insulare cu menținerea structurii fibrelor), examenul biochimic (valori normale ale enzimelor serice) și examenul electromiografic. Diagnosticul diferențial se mai face și cu scleroza laterală amiotrofică, de care se deosebește prin evoluția foarte lentă și lipsa interesării piramidale. Diferențierea de amiotrofia neurală se bazează pe localizarea preponderent proximală a atrofiei musculare și absența tulburărilor de sensibilitate.

2.1.3. AMIOTROFIA SPINALĂ SCAPULO-PERONIERĂ

Caracteristica acestei forme, debutând spre vârsta de 30 ani, este asocierea destul de insolită dintr-o atingere distală a membrilor inferioare și una proximală a membrilor superioare. Transmiterea este dominant autosomală.

Debutul bolii este marcat de apariția unei atrofii la nivelul musculaturii gambiere ce se extinde în continuare la mușchii centurii scapulare, antebrațul și mîna fiind rareori afectate. În cursul evoluției, care este lentă, există posibilitatea interesării musculaturii faciale și oculomotorii. Tardiv, pot fi prinși și mușchii coapsei și ai centurii pelviene.

2.2. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ (CHARCOT)

Descrisă prima oară de Charcot, în 1869, scleroza laterală amiotrofică este o afecțiune cronică progresivă de etiologie necunoscută avînd ca substrat degenerescenta neuronilor motori și a căilor piramidale.

1. **Etiologie.** Cauza bolii este necunoscută. Semne de afectare a neuronului motor periferic și central au putut fi constatate în legătură cu sifilisul spinal, encefalita de primăvară-vară, scleroza multiplă, tumori medulare, siringomielia, carențe nutriționale, anomalii ale coloanei cervicale și bazei craniului. Nici unul din factorii ce intervin în aceste condiții în producerea semnelor de deficit nu a putut fi constatat la bolnavii cu scleroză laterală amiotrofică. Este posibil ca modificările degenerative din această afecțiune să aibă drept cauză o dereglare a sistemelor enzimatice ce intervin în metabolismul neuronilor motori. Dintre factorii cu rol declanșant se menționează: traumatismele, infecțiile acute, tulburările de nutriție, extenuarea fizică. Este improbabil ca vreunul din acești factori să aibă vreo semnificație etiologică. Boala poate apare la orice vîrstă, dar mai adesea interesează adultul între 40—60 ani, fiind mai frecventă la bărbați. Majoritatea autorilor nu acordă un rol semnificativ eredității.

2. **Anatomie patologică.** Tabloul anatomopatologic constă în esență în degenerescenta neuronilor motori din măduva spinării, unii nuclei motori bulbo-protuberanțiali și din scoarța cerebrală, cu degenerescenta secundară a fibrelor fasciculelor piramidale, cortico-spinale și cortico-nucleare. Intensitatea maximă a leziunilor se găsește la nivelul măduvei cervicale și a bulbului, unde sînt interesați mai ales nucleul hipoglosului, nucleul ambiguu, nucleul dorsal al vagului. Este atins și nucleul masticator din punte și, într-o mai mică măsură, nucleul facialului. Distribuția acestor leziuni este neregulată și se observă diferite faze de dezintegrare. Coarnele anterioare prezintă zone unde neuronii sînt practic dispăruți și este necesar un examen atent pentru a descoperi cîteva leziuni de cromatoliză.

Tabloul lezional mai evidențiază o degenerescență a căilor piramidale directe și încrucișate, care începe la nivelul frontalei ascendente și este maximă la nivelul măduvei și bulbului.

3. **Tablou clinic.** Boala lui Charcot interesează mai adesea adultul între 40 și 60 de ani, fiind mai frecventă la bărbați.

Tabloul clinic al bolii diferă mai ales în funcție de debut. Cu toate acestea, două sindroame, a căror importanță este variabilă, coexistă cel mai adesea.

a. *Sindromul de neuron motor periferic* se caracterizează, în principal, printr-o atrofie musculară progresivă. Dacă leziunile interesează măduva cervicală, atrofia începe la extremitatea distală a membrilor superioare (tip Aran-Duchenne) și urmează o evoluție ascendentă. Uneori unilaterală, ea se bilateralizează apoi întotdeauna destul de rapid. Atrofia de tip Aran-Duchenne cuprinde succesiv eminența tenară, hipotenară, mușchii interosoși, apoi musculatura antebrăului și a centurii scapulare. Tricepsul și mușchii pectorali sînt prinși mai târziu. Datorită atrofiei opozantului, policele se așază în același plan cu celelalte degete realizînd aspectul de „mîna simiană”. Atrofia interosoșilor produce o hiperextensie a primei falange cu flexia celorlalte două („mîna în gheară”); atrofia flexorilor degetelor și ai mîinii duce la preponderența extensorilor și deci la hiperextensia mîinii („mîna de predicator”); cînd atrofia cuprinde în cele din urmă mușchii mici ai mîinii și cei ai antebrăului, mîna ia un aspect scheletic („mîna de polichinelle”). Atrofia antrenează o diminuare proporțională a masei musculare.

La nivelul bulbar, sindromul de neuron motor periferic se traduce prin atingerea progresivă a nucleilor nervilor cranieni (sindrom bulbar de apariție de obicei mai tardivă). Limba este prima interesată, atrofia ei antrenînd un aspect plicaturat al mucoasei linguale. Urmează vîlul palatului, laringele, faringele, mușchii peribucali și masticatori. Acest ansamblu constituie paralizia labiogloso-laringee. Primele manifestări constau în tulburări de fonație, vorbirea devine disartrică, apoi nazonată și în cele din urmă bolnavul ajunge complet afon. Din cauza paraliziei vîlului palatin lichidele refluează pe nas. Deglutiția alimentelor solide este dificilă ca urmare a parezei mușchilor constrictori ai faringelui. Reflexele velopalatine și faringiene sînt abolite. Atrofia și pareza orbicularului buzelor nu permite ocluzia suficientă a cavității bucale, gura este întredeschisă, saliva se scurge în afară. Atrofia mușchilor maseteri și buccinatori dă feței un aspect scobit. Șanțurile nazo-geniene se adîncesc, fața capătă în totalitate un aspect plîngăreț. Masticația este dificilă din cauza parezei mușchilor masticatori, ceea ce face ca alimentele să se adune între arcadele dentare și obraz. Uneori există un anumit grad de jenă respiratorie, care în stadiile avansate se accentuează ca urmare a deficitului mușchilor respiratori și a leziunilor nucleului pneumogastricului.

Indiferent de nivelul lezional, sindromul de neuron motor periferic se remarcă prin prezența fasciculațiilor. Semnificația și patogeniza lor nu este cunoscută. Contracții ale unui anumit număr de fibre musculare, fasciculațiile reprezintă descărcarea anormală a unei unități motorii. Ele

s-ar datora iritației exercitate de produsele de dezintegrare ale neuronilor rămași intacti. Această ipoteză nu este susținută de studiile electromiografice, care arată că fasciculațiile continuă și după blocarea nervilor aferenți. Fasciculațiile se observă frecvent spontan de la primul examen, fie la nivelul mușchilor membrelor (mușchii centurii scapulare), mai ales a grupelor musculare aparent indemne, fie la nivelul limbii.

b. *Sindromul piramidal*. Prezența sa conferă o particularitate clinică atrofiei musculare. La nivelul teritoriilor atinse, în stadiile mai puțin avansate ale bolii, reflexele tendinoase sînt nu numai conservate ci chiar exagerate, uneori polichinetice. Le această exagerare a reflexelor se asociază, de obicei, o hipertonie spastică, mai evidentă la nivelul membrelor inferioare. Faptul că reflexele tendinoase sînt exagerate într-un teritoriu cu semne de suferință netă a neuronului motor periferic (atrofii musculare, fasciculații) — denotînd lezarea unui număr important de neuroni motori din coarnele anterioare — se explică prin aceea că numărul de neuroni motori încă neatinși este suficient pentru a declanșa un reflex, validînd astfel leziunea piramidală. Într-o fază mai avansată, cînd atrofia este atît de exprimată încît aproape nu mai există organ efector — ceea ce arată că majoritatea neuronilor motori sînt lezați —, reflexele se abolesc. La nivelul membrelor inferioare, sindromul piramidal se traduce printr-o parapareză spastică. Semnul lui Babinski se întîlnește numai în 50% din cazuri, iar reflexele cutanate abdominale sînt adesea conservate.

Leziunea fasciculului cortico-nuclear (geniculat) a căii piramidale contribuie la agravarea semnelor bulbare. La paralizia labio-gloso-laringee, ce denotă atingerea nucleilor nervilor bulbari, se adaugă, în majoritatea cazurilor, un sindrom pseudobulbar (tulburări de fonatie și deglutiție, rîs și plîns spasmodic) cauzat de leziunile bilaterale ale fasciculelor geniculate. Acest amestec de semne bulbare și pseudobulbare este foarte semnificativ pentru scleroza laterală amiotrofică. Atingerea geniculată se mai traduce și prin exagerarea reflexului maseterin.

Nu se constată tulburări de sensibilitate obiectivă. Subiectiv, crampele musculare sînt notate în mai mult de jumătate din cazuri încă de la debut, uneori chiar înaintea apariției atrofiei și deficitului motor. Nu se menționează parestezii în cursul evoluției unei scleroze laterale amiotrofice.

Apariția de tulburări psihice, în special stări dementiale, a fost adesea semnalată.

Lichidul cefalorahidian este în general normal; uneori se notează o discretă creștere a proteinorahiei.

Examenul electromiografic evidențiază aspecte de denervare. În repaus se constată potențiale de fibrilație. În timpul contracției voluntare se observă o reducere a numărului potențialelor de unitate motorie.

Evoluția sclerozei laterale amiotrofice este progresivă, fără remisiuni, ducînd la moarte prin tulburări bulbare într-un interval de 2—3 ani. Este greu de prevăzut viteza de evoluție, întrucît aceasta este rareori constant progresivă. Frecvent se constată opriri în evoluție în timpul cărora bolnavul pare stabilizat. Rarefacției neuronale progresive

i se opune un proces de reinervare care crește numărul de fibre musculare depinzând de neuronii rămași neafecți. Când rarefacția neuronală atinge un prag critic, boala ia o evoluție subită rapidă. Formele bulbare au evoluția cea mai rapidă iar cele pseudopolinevritice cea mai prelungită. Extinderea fasciculațiilor este revelatorie pentru o evoluție rapidă.

4. **Forme clinice.** Modul de apariție și repartizare a celor două sindroame majore permite distingerea câtorva forme clinice:

a. *Forma comună amiotrofică* cu debut brahial (50% din cazuri).
b. *Forma bulbară.* În 25% din cazuri, debutul are loc prin semne bulbare la care se asociază manifestări pseudobulbare. Atingerea secundară a musculaturii membrelor superioare, eventual a trunchiului și membrelor inferioare este destul de constantă.

c. *Forma pseudopolinevritică* se întâlnește în 15% din cazuri și se caracterizează printr-un deficit distal al membrelor inferioare, însoțit adesea de abolirea reflexelor ahiliene. Semnele ce permit afirmarea unei scleroze laterale amiotrofice sînt asimetria atrofiilor, absența tulburărilor de sensibilitate obiectivă, prezența fasciculațiilor.

d. *Forma hemiplegică* (6% din cazuri). Deficitul piramidal și periferic este unilateral, localizat la un hemicorp. Simptomele se generalizează destul de rapid prinzînd și membrele de partea opusă.

e. *Forma amiotrofică* (3% din cazuri). Tabloul clinic este dominat de amiotrofii, semnele piramidale lipsind sau fiind abia schițate.

f. *Forma piramidală* (1% din cazuri) realizează o paraplegie spastică cu evoluție progresivă.

În ultimele două forme se adaugă ulterior sindromul bulbar.

5. **Diagnostic diferențial.** În formele pseudopolinevritice, se face cu polinevritele, unde există tulburări de sensibilitate obiectivă de tip distal, masele musculare sînt dureroase la presiuni și evoluția are în general o tendință la regresie.

Coasta cervicală produce atrofii musculare de tip Aran—Duchenne cu dureri și se constată tulburări de sensibilitate obiectivă. Fasciculațiile lipsesc. Radiografia arată prezența coastei cervicale.

Mielopatia cervicartrozică poate antrena fenomene dureroase, atrofie de tip Aran—Duchenne, semne piramidale. Prezența tulburărilor de sensibilitate obiectivă și lipsa semnelor bulbare permit excluderea unei scleroze laterale amiotrofice.

Anomaliile bazei craniului se exclud pe baza examinărilor radiografice.

Tumori medulare cervicale cît și hernia de disc cervicală pot realiza uneori un aspect de scleroză laterală amiotrofică. Există însă tulburări de sensibilitate obiectivă, iar manometria lichidiană și mielografia lipiodolată arată existența unui blocaj.

În formele piramidale, se impune eliminarea unei scleroze în plăci, formă spinală. Evidențierea unei evoluții în pusee cu ameliorări clinice între ele rezolvă diagnosticul.

Nu există un tratament care să poată influența favorabil evoluția bolii.

2.2.1. SCLEROZA LATERALĂ AMIOTROFICĂ EREDITARĂ

Această denumire a fost utilizată pentru desemnarea unei afecțiuni caracterizată prin apariția timpurie a semnelor de degenerescență a neuronilor motori și căilor piramidale. Tabloul clinic este asemănător celui din formele obișnuite de scleroză laterală amiotrofică, de care diferă însă prin apariția la o vîrstă tină și evoluție mai lungă.

1. **Anatomie patologică.** Tabloul lezional nu este întru totul clarificat. Examenul histopatologic poate evidenția degenerescența neuronilor motori și a căilor piramidale.

2. **Tabloul clinic.** Primele manifestări apar de obicei în prima sau a doua decadă de viață, existînd și posibilitatea unui debut mai tardiv la adult. Ambele sexe sînt egal afectate. În mod obișnuit sînt afectați mai mulți membri ai aceleiași familii, simptome asemănătoare existînd și la generațiile precedente.

Semnele clinice sînt similare celor descrise în formele nefamiliale. Parapareză spastică este una din manifestările obișnuite ale bolii și poate precede cu mulți ani apariția atrofiei musculare. Astfel, în stadii inițiale tabloul amintește o paraplegie spastică familială. Pe măsură ce boala progresează, simptomatologia se completează prin apariția fasciculațiilor și amiotrofiei distale a membrilor, ce mai tîrziu se poate extinde la musculatura proximală și trunchi. Interesarea limbii, vîlului palatului și mușchilor feței este ocazională. Inițial reflexele tendinoase sînt exagerate cu clonus și semnul lui Babinski. Ele diminuează și se abolesc odată cu avansarea atrofiei. Nu se constată tulburări sfincteriene și de sensibilitate.

Evoluția este lent progresivă întrerunsă de lungi perioade de aparentă stabilizare. Evoluția este rapidă la cazurile cu debut tardiv și sindrom bulbar.

3. **Diagnosticul** se bazează pe caracterul familial al bolii. În cazurile sporadice, mai ales în cele cu debut tardiv, diagnosticul diferențial se suprapune cu acela al formei obișnuite de scleroză laterală amiotrofică.

Nu se cunoaște vreo posibilitate de influențare terapeutică.

2.2.2. COMPLEXUL PARKINSONISM – DEMENTĂ ȘI SCLEROZĂ LATERALĂ AMIOTROFICĂ

Boala se întîlnește aproape în exclusivitate la indienii Chamorro din arhipelagul insulelor Mariane, avînd o mare incidență familială.

Raportat la manifestările preponderente se descriu în cadrul complexului trei forme clinice: forma tip scleroză laterală amiotrofică; forma de tip parkinsonian; parkinsonism cu demență.

Într-o familie, investigarea tuturor membrilor poate releva prezența la unii a unui tablou de scleroză laterală amiotrofică, în timp ce la alții

se constată manifestări de tip parkinsonian sau parkinsonism cu demență.

1. **Forma tip scleroză laterală amiotrofică.** Simptomatologia nu se deosebește prea mult de aceea a bolii lui Charcot. Histopatologic diferă doar prin prezența în locus niger, locus coeruleus, ceilalți nuclei cenușii de la bază și scoarța cerebrală a unor modificări neurofibrilare de tip Alzheimer.

2. **Forma de tip parkinsonian.** Tabloul clinic diferă de ceea ce se observă în mod obișnuit într-un parkinsonism prin evoluția rapidă (în medie 3—4 ani), incidența mare a asocierii demenței și ocazional prezența de atrofii musculare, denotând implicarea motoneuronilor cornului anterior. Această formă are unele similitudini cu boala lui Jakob—Creutzfeldt.

3. **Parkinsonism cu demență.** Modificările degenerative în această formă interesează nucleii cenușii de la bază, în special locus niger, scoarța cerebrală, cerebelul, trunchiul cerebral și coarnele anterioare ale măduvei.

Incidența familială cât și limitarea aproape completă la populația Chamorro, pledează cu certitudine pentru determinismul genetic al bolii, cu toate că posibilitatea intervenției unui factor toxic local nu poate fi exclusă. Aproximativ 7% din populația amintită decedează prin această boală.

2.3. POLIOMIELITA ANTERIOARĂ CRONICĂ

Opinia după care această afecțiune ar fi o formă deosebită a sclerozei laterale amiotrofice a fost abandonată. Tabloul clinic mult mai benign, cu debut mai tardiv și evoluție mai lentă, sînt argumente în favoarea unei entități clinice de sine stătătoare. Etiologia este necunoscută. Sînt afectați mai ales bărbații, debutul avînd loc în jurul vîrstei de 45 de ani.

Adeseori primele simptome apar după un traumatism, care probabil joacă un rol declanșant. Dat fiind prezența în antecedentele mai multor bolnavi a poliomielitei anterioare acute, s-a exprimat opinia că poliomielite anterioară cronică ar fi o sechelă a celei acute analogă parkinsonismului postencefalitic (Bodechtel).

Debutul este marcat de apariția unui sindrom Aran—Duchenne. Adeseori la început amiotrofia interesează un singur membru apoi se bilateralizează. Progresiunea se face spre rădăcina membrilor, respectînd uneori mușchii antebrațului și brațului, cu prinderea centurii scapulare, mușchilor cefei și gîtului. Interesarea membrilor inferioare are loc foarte tardiv.

Evoluția, foarte lungă, cu perioade de stabilizare temporară, fără remisiuni, poate atinge 30—50 de ani.

2.4. PARAPLEGIA SPASTICĂ FAMILIALĂ (STRUMPELL-LORRAIN)

Este o boală eredo-familială caracterizată prin dezvoltarea la o vîrstă timpurie a unui deficit motor spastic la nivelul membrelor inferioare. Afecțiunea este rară și interesează mai frecvent bărbații. Primele semne apar de obicei în copilărie sau adolescență, rareori la adult. Transmitia în unele forme este autosomal dominantă, existînd și forme cu ereditate recesivă posibil legată parțial de sex. Formele sporadice sînt frecvente.

1. **Anatomie patologică.** Leziunile sînt de obicei limitate la degenerescenta simetrică a fasciculelor piramidale spinale. Degenerescenta este mai exprimată la nivelul măduvei dorsale și lombare, fiind rareori evidentă în segmentele supraspinale. Interesarea lezională a celulelor coloanei lui Clarke, fasciculelor spino-cerebeloase și cordoanelor posterioare, ce se observă în unele cazuri, apropie afecțiunea de eredoataxia Friedreich. Dealtfel, unii autori includ boala în grupul eredoataxiilor, lucru cu care alții nu sînt de acord dat fiind absența manifestărilor clinice de tip cerebelos.

2. **Tablou clinic.** Boala debutează printr-o parapareză spastică, ce, pe măsura progresiunii, antrenează apariția unui mers digitigrad, cu piciorul în varus ecvin. Semnele piramidale sînt foarte exprimate și nu se constată tulburări sfinteriene și de sensibilitate. Atrofia mușchilor mici ai mîinii a fost raportată în cîteva familii. Tardiv, tabloul se poate completa cu un deficit motor al membrelor superioare și atrofie optică.

Evoluția este destul de variabilă. În unele cazuri progresiunea este atît de lentă încît bolnavul își păstrează întregile capacități pînă la o vîrstă destul de avansată. Pot interveni și perioade în care boala apare stabilizată, fără a se putea vorbi însă de o remisiune. În alte cazuri, evoluția este rapidă, paraplegia completă cu fixarea bolnavului la pat, intervenind înaintea vîrstei de 15 ani.

3. **Diagnostic diferențial.** Diagnosticul bolii se bazează pe caracterul familial al paraplegiei spastice și pe absența semnelor cerebeloase și a tulburărilor de sensibilitate.

În cazurile sporadice, diagnosticul diferențial se face mai ales cu scleroza multiplă și tumorile medulare. Evoluția foarte lentă, fără remisiuni, permite eliminarea unei scleroze multiple. Sensibilitatea normală și absența semnelor de blocaj subarahnoidian exclude posibilitatea unei tumori medulare. Mielopatia vertebrală poate avea un tablou similar, dar începe la o vîrstă mai avansată și examenul radiologic evidențiază importante modificări de spondilartroză. Mielopatia luetică evoluează cu fenomene de claudicație intermitentă spinală. Tulburările sfinteriene sînt constante și în lichidul cefalorahidian pot exista modificări (creșterea proteinorahiei, inițial și a celulelor, reacția Bordet—Wassermann pozitivă).

Nu există o terapie specifică.

3. CEREBELUL

Bolile degenerative ale cerebelului cuprind un grup de afecțiuni de natură familială sau ereditară, caracterizate prin semne de interesare a cerebelului, trunchiului cerebral și măduvei spinării, expresie a leziunilor degenerative afectând aceste structuri. Nici simptomatologia clinică și nici modificările anatomopatologice nu oferă criterii satisfăcătoare de clasificare a variatelor boli incluse în acest grup, astfel că oricare ordonare a lor este susceptibilă de a fi supusă unor obiecții. În mod obișnuit, tabloul clinic este destul de constant în cadrul familiilor afectate, dar sînt notate situații în care boala îmbracă forme diferite la membrii aceleiași familii. Pe de altă parte o degenerescență cerebeloasă poate interveni la un membru al familiei în care alți membri sînt afectați de boli eredo-degenerative ce implică structuri diferite (sistem extrapiramidal, mușchi, nervi cranieni).

În descrierea bolilor eredodegenerative ale cerebelului s-a urmat o ordonare în concordanță cu caracteristicile tabloului clinic.

3.1. EREDOATAXIILE

3.1.1. EREDOATAXIA SPINO-CEREVELOASĂ (FRIEDREICH)

Este o boală eredo-familială caracterizată prin apariția în prima sau a doua decadă de viață a unei ataxii la care se asociază tulburări de sensibilitate profundă cu abolirea reflexelor tendinoase, semne piramidale și tulburări trofice scheletale. În numeroase cazuri există o interesare a miocardului. Printre manifestările cu posibilă apariție tardivă se menționează atrofiile musculare și degenerescența nervului optic.

Boala este rară, cu ceva mai frecventă la bărbați. Nu există o unitate de vederi în ce privește modul de transmitere. Se admite că prezența ambelor gene, dominantă și recesivă, este necesară pentru transmiterea bolii. Boala poate fi moștenită direct, însă incidența familială este mult mai obișnuită. Formele sporadice sau izolate ale bolii nu sînt cu totul rare.

1. **Anatomie patologică.** Macroscopic se observă uneori subțierea măduvei și reducerea în volum a cerebelului. Histopatologic sînt caracteristice leziunile degenerative ale măduvei ce interesează cordoanele posterioare, fasciculele spino-cerebeloase, direct și încrucișat, fasciculele piramidale. Leziunile degenerative cele mai exprimate se observă la nivelul cordoanelor posterioare unde există o importantă glioza. În cazurile avansate, leziunile sînt extinse la rădăcinile posterioare și nervii

periferici. Se constată dispariția neuronilor coloanei lui Clarke și în mică măsură a substanței gelatinoase.

La nivelul cerebelului se observă atrofia celulelor lui Purkinje și ale nucleului dințat. Modificările scoarței cerebrale sunt nesemnificative, iar leziunile fasciculului piramidal rareori depășesc bulbul.

2. Tablou clinic. De cele mai multe ori, debutul bolii are loc între 7—13 ani, rareori mai târziu. *Ataxia* mersului este simptomul cel mai obișnuit și de obicei primul semn al bolii. Apariția unor dificultăți de mers poate avea loc spre sfârșitul primei decade, la un copil care până atunci nu prezentase asemenea tulburări. Mai frecvent însă este vorba de un copil ce a avut dificultăți în deprinderea mersului, comparativ cu alți copii mersul său fiind stângaci și nesigur. La puțini ani după debutul evident a tulburărilor locomotorii, ataxia apare și în mișcările membrelor superioare și apoi și în cele ale trunchiului. Incoordonarea mișcărilor este rezultatul combinării tulburărilor cerebeloase cu ataxia consecutivă pierderii sensibilității profunde conștiente. Mișcările sunt bruste, neîndeminate, ezitante și defectuos controlate. Tremurătura intențională este prezentă iar mersul se efectuează încet cu o bază de sustentare lărgită și cu oscilații ale trunchiului. În fazele mai avansate, vorbirea devine scandată cu caracter exploziv sau ștearsă, pentru ca, în final, să se instaleze o dizartrie atât de exprimată încât vorbirea devine înțeligibilă. Deficitul motor, constant la nivelul membrelor inferioare, poate fi, în unele cazuri, important, ducând la paraplegie. Mușchii sunt hipotoni, iar într-un stadiu tardiv apar atrofii de inutilizare. Tot într-o fază mai avansată pot apare atrofii musculare localizate în extremitatea distală a membrelor cu interesarea uneori și a centurilor și mușchilor trunchiului.

Tulburările de sensibilitate profundă, consecința afectării cordoanelor posterioare, se manifestă chiar de la început, alterarea simțului vibrator fiind unul din primele semne. Tulburarea simțului mioartrochinetic la membrele inferioare și mai târziu la cele superioare, se întâlnește în aproape toate cazurile. În fazele avansate pot exista tulburări ale discriminării tactile și stereognoziei.

Reflexele tendinoase sunt invariabil abolite la nivelul membrelor inferioare și de obicei prezente, cel puțin în faza de început, la cele superioare. Ulterior diminuează și se abolesc. Semnul lui Babinski este practic prezent în totalitatea cazurilor, bilateral, ocazional unilateral. Reflexele abdominale și cremasteriene sunt păstrate în majoritatea cazurilor.

Nistagmusul, ce poate fi orizontal, vertical sau rotator, se întâlnește constant, putând apare în oricare stadiu al bolii. *Paralizia oculomotorilor* cu diplopie, *surditate* și *hipoexcitabilitatea labirintică* sunt manifestări mai rare. Într-un mic număr a cazurilor se constată o *atrofie optică*, deși unii autori insistă asupra frecvenței cu care apare.

Inconstant se fac mențiuni asupra posibilității de apariție a unei *deteriorări progresive a facultăților mintale* cât și a unor *manifestări psihotice*. Incidența *convulsiilor* este mai mare în raport cu populația generală.

Tulburările trofice scheletale sînt caracteristice. Piciorul scobit se întîlnește în aproape trei sferturi din cazuri și uneori se constată din primele stadii ale bolii. Alteori se dezvoltă pe parcursul evoluției. Poate fi găsit și la ceilalți membri aparent sănătoși ai familiei bolnavului, ca unică manifestare a bolii. *Cifoza* sau *scolioza* este prezentă în peste 80% a cazurilor. De obicei apare tardiv și progresează lent. Se pot asocia și unele anomalii ale coloanei vertebrale (spina bifida, coastă cervicală).

Interesarea miocardului, manifestată prin dilatație cardiacă, tulburări de ritm, hipertrofie ventriculară, anomalii ECG, este destul de frecventă. Fibroza miocardică difuză cu tromboză coronariană ar fi una din cauzele obișnuite ale decesului.

Datele furnizate de laborator sînt normale. Uneori se menționează creșterea moderată a proteinelor, alteori o discretă pleiocitoză în lichidul cefalorahidian.

În afara formelor prezentînd tabloul tipic descris, pot fi întîlnite forme abortive la care sînt prezente numai una sau două din manifestările bolii (picior scobit, discretă ataxie sau areflexie tendinoasă).

În majoritatea cazurilor, boala evoluează progresiv, lent, sau mai rapid, bolnavii ajungînd complet handicapați spre vîrsta de 20 de ani. În formele abortive, evoluția este compatibilă cu o viață relativ normală. Moartea survine prin infecții intercurrente sau ca urmare a suferinței miocardice.

3. Diagnostic diferențial. Cazurile sporadice fără tulburări trofice trebuie diferențiate de *scleroza multiplă*. Apariția timpurie a simptomelor și evoluția progresivă a bolii lui Friedreich, contrastează cu debutul mai tardiv și evoluția în pusee a sclerozei multiple, din al cărei tablou clinic obișnuit lipsesc tulburările de sensibilitate profundă și areflexia tendinoasă.

În formele cu atrofii musculare distale, diagnosticul diferențial se face cu *amiotrofia neuronală* ce se elimină pe baza absenței ataxiei și a tulburărilor trofice scheletale.

Sindromul neuro-anemic este o degenerescență combinată subacută a măduvei rezultînd în urma unei deficiențe de vitamină B₁₂. Simptomatologia asemănătoare eredoataxiei spino-cerebeloase poate crea greutăți de diagnostic, mai ales dacă manifestările neurologice preced modificările sanguine. Diagnosticul se bazează în acest caz pe evidențierea absorbției insuficiente a vitaminei B₁₂ radioactive administrate oral sau, mai recent, pe determinarea prezenței de anticorpi la celulele gastrice parietale.

Atrofiile cerebeloase apar mai tîrziu, simptomatologia de cordon posterior și piramidală se întîlnește extrem de rar.

Formele abortive sînt în general dificil de diferențiat de alte boli eredodegenerative și numai prezența tabloului tipic la un alt membru al familiei permite diagnosticul.

4. Tratament. Nu există un tratament care să poată influența evoluția bolii, observație valabilă dealtfel pentru toate afecțiunile din acest

grup. Se pot încerca tenotomii sau alte intervenții ortopedice pentru corectarea anomaliilor piciorului. Metodele reeducării motorii pot fi utile în formele abortive.

3.1.2. EREDOATAXIA CEREBELOASĂ SPASTICĂ (PIERRE MARIE)

Sub această denumire P. Marie a cuprins cazurile la care tabloul clinic se deosebea de cel al bolii Friedreich prin determinismul genetic mai evident, apariția tardivă a simptomelor, exagerarea reflexelor tendinoase și asocierea frecventă a atrofiei optice și paraliziiilor de oculomotor. Unii autori susțin că nici una din aceste trăsături nu exclude diagnosticul de boală Friedreich. S-au comunicat familii în care unii membri prezentau un tablou tipic de eredoataxie Friedreich, iar alții manifestări evidente de boală Pierre Marie.

Afecțiunea este mult mai rară decât boala Friedreich. Manifestările apar de obicei între a 4-a și a 6-a decadă de viață. S-au descris însă și debuturi mai timpurii sau mai tardive. Ereditatea este de obicei autosomal dominantă.

1. **Anatomie patologică.** Modificările anatomopatologice constau într-o atrofie globală a cerebelului cu dispariția neuronilor din nucleii dințat și olivar cât și a fibrelor transverse ponto-cerebeloase și din pedunculii cerebeloși. Se remarcă, de asemenea, degenerescența fasciculelor spino-cerebeloase, piramidale și reducerea importantă a neuronilor din coloana lui Clarke. Mai pot exista leziuni degenerative ale nervilor oculomotori și nervului optic.

2. **Tablou clinic.** Și acest tip de eredoataxie debutează cu o ataxie a mersului la care se asociază treptat spasticitatea membrelor inferioare, urmată de tulburări de coordonare la nivelul membrelor superioare. Semnele piramidale sînt mai evidente decât în forma precedentă, examenul obiectiv relevînd exagerarea reflexelor tendinoase cu semnul lui Babinski și clonus, cât și abolirea reflexelor cutanate, abdominale și cremasteriene. Atrofia optică, diverse paralizii de oculomotori și dizartria întregesc cadrul clinic al bolii. Tulburările de sensibilitate sînt nesemnificative, iar tulburările trofice inconstante.

Boala evoluează lent progresiv, uneori atît de încet încît este compatibilă cu păstrarea pentru mai multe decade a capacităților bolnavului.

3. **Diagnostic diferențial,** cu formele atipice ale bolii Friedreich și atrofiile olivo-ponto-cerebeloase, este dificil, uneori imposibil și în fapt fără prea multă importanță practică.

3.1.3. EREDOATAXIA AMIOTROFICĂ (ROUSSY-LEVY) (DISTAZIA AREFLEXICĂ EREDITARĂ)

Descrisă, în 1926, de Roussy și Levy, se caracterizează prin tulburări de echilibru în stațiune și mers, areflexie patelară și ahiliană, atrofii musculare ale membrelor inferioare și cifoscolioză. Semnele cerebeloase

— ce se evidențiază prin probele segmentare — precum și nistagmusul lipsesc. Uneori se constată discrete tulburări de sensibilitate profundă. Simptomele apar devreme în copilărie și progresează încet. Bărbații sînt mai des afectați. Într-o bună parte a cazurilor, boala rămîne staționară, înaintea apariției unor incapacități mai grave.

După unii autori nu ar fi vorba de o entitate clinică aparte ci de o variantă a bolii Friedreich. În literatură se menționează prezența ambelor afecțiuni la diferiți membri ai aceleiași familii.

3.2. ATROFIILE CEREBELOASE

3.2.1. ATROFIA OLIVO-CEREBELOASĂ ȘI OLIVO-PONTO-CEREBELOASĂ

Se admite în prezent că este vorba de una și aceeași afecțiune, desemnarea ei fiind în funcție de localizarea principală a leziunilor: nuclei olivari și cerebel (Holmes) sau nuclei olivari, nuclei pontini și cerebel (Dérjérine—Thomas). Afecțiunea a fost descrisă ca și o boală familială cu ereditate dominantă, existînd însă și numeroase cazuri sporadice. Clinic se caracterizează prin apariția la adult a unei ataxii cerebeloase progresive ce are ca substrat leziuni degenerative ale cerebelului, nucleilor olivari și protuberanței.

1. **Anatomie patologică.** Substratul anatomic constă în rarefacția celulelor lui Purkinje și a neuronilor din stratul molecular și granular al scoarței cerebeloase, degenerescența fibrelor foliei și substanței albe a cerebelului, atrofia nucleilor olivari inferiori și conexiunilor olivo-cerebeloase la care se adaugă atrofia nucleilor arcuați, nucleilor pontini și a pedunculului cerebelos mijlociu. Vermisul, nucleii cerebelului, fibrele spino-cerebeloase din corpul restiform sînt de obicei respectate. În cîteva cazuri s-au raportat leziuni degenerative ale cordoanelor posterioare, fasciculelor spino-cerebeloase și piramidale, ceea ce probează existența unor verigi intermediare între aceste afecțiuni și grupul eredoataxiilor.

2. **Tablou clinic.** Se caracterizează prin apariția, de obicei după 40 de ani, a unei ataxii cerebeloase progresive a trunchiului și extremităților, cu tulburări de echilibru în stațiune și mers, incoordonarea mișcărilor voluntare, vorbire scandată. Printre manifestările asociate sînt de semnalat afectarea unor nervi cranieni (oftalmoplegie, paralizie facială, disfagie, disartrie) și mai ales semnele extrapiramidale (rigiditate, facies imobil, tremurătură de tip parkinsonian). În unele forme, aceste simptome sînt pe primul plan. Reflexele sînt, de obicei, normale, uneori se poate întîlni o abolire a reflexelor patelare și achiliene sau un semn Babinski. Evoluția este lent progresivă, primele incapacități apărînd după 5—10 ani.

3. **Diagnostic diferențial.** Se diferențiază de boala lui Friedreich prin debutul relativ mai tîrziu și absența în mod obișnuit a semnelor de afectare medulară. Diagnosticul diferențial cu boala lui Pierre Marie

este mai dificil și în numeroase cazuri nu se poate face cu certitudine. Exagerarea reflexelor tendinoase, atrofia optică sau paralizările de oculomotori pledează în favoarea bolii Pierre Marie.

3.2.2. DEGENERESCENTA CEREBELOASĂ PARÈNCHIMATOASĂ

Afecțiunea se caracterizează prin apariția mai târzie, la adult, a unui sindrom cerebelos, limitat sau preponderent, la nivelul membrelor inferioare. Boala este destul de rară, totuși mai frecventă decât boala Pierre Marie sau atrofia olivo-ponto-cerebeloasă. Etiologia este necunoscută. Incidența ereditară sau familială este contestată de mulți autori. În unele statistici alcoolismul cronic și cancerul, mai ales pulmonar, sînt factori cărora li se atribuie frecvent o importanță etiologică. Bărbații sînt mai des afectați decât femeile.

1. **Anatomie patologică.** Macroscopic, atrofia cerebelului este evidentă. Microscopic se constată dispariția completă a celulelor lui Purkinje în zonele atrofice, cu respectarea celulelor „în paner” și a fibrelor aferente agățătoare. Straturile granular și molecular sînt subțiate și substanța albă a foliei mai redusă. Nucleii cerebeloși, olivari, protuberanța și pedunculii cerebeloși nu prezintă modificări.

2. **Tablou clinic.** Boala debutează între 50—70 ani, rareori mai devreme, prin tulburări de mers. Mersul este ataxic, cu baza de susținere lărgită, uneori cu note spastice. Se mai constată o tremurătură intențională și tulburări de coordonare la membrele inferioare. Pe măsură ce boala progresează, incoordonarea membrelor inferioare se accentuează, avînd tendința de a se extinde și la membrele superioare. Poate apare și o dizartrie. Nistagmusul lipsește de obicei; se menționează însă posibilitatea apariției unor mișcări bizare ale ochilor de aspect clonoid. Reflexele tendinoase sînt de cele mai multe ori normale; în puține cazuri există exagerarea lor cu prezența semnului Babinski.

Evoluția este lent progresivă pe parcursul mai multor decade. Uneori boala ia un curs foarte rapid, decesul intervenind la puțini ani de la debut. Această posibilitate evolutivă se constată în cazurile la care boala este pusă în legătură cu alcoolismul cronic și alcoolul este suprimat.

3.3. FORME PARTICULARE DE ATAXIE CEREBELOASĂ

3.3.1. ATAXIA TELANGIECTAZICĂ

Descrisă în 1941 de Louis—Bar, se caracterizează prin prezența de telangiectazii la care se asociază o degenerescență cerebeloasă și infecții repetate ale aparatului respirator.

La originea tulburărilor s-a incriminat o deficiență imunologică. În ser se constată un deficit de 1A și E globulină. Unii autori consideră

boala drept o formă de facomatoză. Ereditatea este probabil autosomal recesivă, cu numeroase cazuri sporadice.

1. **Anatomie patologică.** Degenerescența interesează celulele lui Purkinje, celulele „în paner” și granulare, neuronii nucleului dințat și olivă inferior. Se mai observă demielinizarea cordoanelor posterioare ale măduvei și leziuni degenerative ale ganglionilor spinali și neuronilor motori din coarnele anterioare. Modificările patologice mai includ infecții ale aparatului respirator, hipoplazia sau absența timusului, hipoplazia țesutului limfoid, o predispoziție neobișnuită pentru malignitate limforeticulară și telangiectazii ale conjunctivei bulbare (mai ales), pielii și sistemului nervos.

2. **Tablou clinic.** Simptomatologia este extrem de variabilă. Ataxia mersului cu debut în copilărie este manifestarea cea mai comună. Alte simptome ce pot apare includ: nistagmusul, abolirea reflexelor, disartria, retardarea în creștere. Telangiectaziile apar în urma ataxiei; rareori o preced.

Evoluția este progresivă ducând la grave infirmități. Moartea intervine timpuriu prin infecții respiratorii sau procese maligne limforeticulare.

3.3.2. SINDROMUL MARINESCU-DRĂGĂNESCU-SJÖGREN

Sindromul, caracterizat prin ataxie cerebeloasă, cataractă bilaterală, întârziere în dezvoltarea somatică și mintală, a fost comunicat, în 1931, de către Marinescu, Drăgănescu și Vasiliu. În 1950, Sjögren raportează 14 cazuri, iar de atunci literatura consemnează aproape 50 de comunicări. Transmiterea este recesiv-autosomală. Anatomic, leziunile sînt limitate aproape numai la cerebel.

Simptomele cerebeloase și cataracta se evidențiază din primul an de viață. Întârzierea în dezvoltarea fizică se constată la majoritatea bolnavilor. Gradul de retardare mintală este variabil, dar o bună parte dintre cei afectați prezintă o debilitate mintală accentuată, ce poate merge pînă la imbecilitate. Uneori se adaugă nistagmus, semne piramidale și anomalii scheletale (cifoscolioză, picior scobit).

Boala nu afectează durata vieții. Cataracta poate fi rezolvată chirurgical, însă bolnavii rămîn serios handicapați ca urmare a retardării mintale.

3.3.3. SINDROMUL BASSEN-KORNZWEIG

În 1950, Bassen și Kornzweig au descris un sindrom caracterizat prin acantocitoza eritrocitelor, steatoree, retinită pigmentară și un tablou neurologic asemănător bolii Friedreich, incluzînd ataxie cerebeloasă, tulburări de sensibilitate profundă, areflexie tendinoasă cu pre-

zența semnului Babinski, deficit motor cu amiotrofii, paralizii oculare, afectarea miocardului.

Ereditatea este recesiv autosomală, manifestările apărând în primii ani de viață.

De subliniat sînt tulburările metabolismului lipidic, constînd în deficitul absorbției grăsimilor la nivelul intestinului, diminuarea lipidelor din ser, iar la examenul electroforetic se constată absența beta-lipoproteinelor.

Afecțiunea prezintă interes deoarece este prima boală eredodegenerativă a cerebelului în care s-a evidențiat o tulburare metabolică.

4. TRUNCHIUL CEREBRAL ȘI NERVII CRANIENI

4.1. MIELINOLIZA PONTINĂ CENTRALĂ

Afecțiune de individualizare relativ recentă (1953) și etiologie obscură. În antecedentele bolnavilor este notat frecvent alcoolismul sau stări morbide carentiale.

Anatomopatologic se constată leziuni ale zonei centrale a punții constînd în distrucția mielinei cu oarecare respectare a cilindraxonilor și nucleilor punții.

Boala afectează tinerii sau persoanele de vîrstă mijlocie de obicei consumatori de alcool. Se menționează asocierea destul de frecventă a altor organopatii: hepatice (ciroză); renale (nefropatie vasculară); cerebrale (tumori); uneori diabet, leucemie, amiloidoză.

Tabloul clinic este necaracteristic, printre simptomele mai adesea întîlnite menționîndu-se tulburări motorii (hemiplegie, tetraplegie), paralizii oculare, disartrie, disfagie, stări confuzive. Practic diagnosticul este posibil numai în urma necropsiei.

Investigațiile de laborator, inclusiv examenul L.C.R. oferă relații normale. Evoluția este rapidă ducînd la moarte în cîteva zile sau săptămîni de la debut.

4.2. DIPLEGIA FACIALĂ CONGENITALĂ (SINDROMUL MOEBIUS)

Paralizia facială, completă sau parțială, se asociază adeseori cu o paralizie congenitală a nervilor oculomotori (mai frecvent a abducensului) și cu tulburări trofice musculare și scheletale (picior scobit).

Etiologia este necunoscută. Afecțiunea este ereditară avînd un caracter familial și transmitere de obicei dominantă.

Anatomopatologic se constată leziuni ale nucleilor nervilor faciali din protuberanță și neuronilor motori din coarnele anterioare.

În cazurile cu paralizie completă, tulburările se exteriorizează ime-

diat după naștere, copilul avînd dificultăți la supt și în ocluzia ochilor în timpul somnului. Formele cu paralizie parțială prezintă o atingere mai importantă a musculaturii jumătății superioare a feței față de aceea a jumătății inferioare, aspect ce le diferențiază de celelalte paralizii periferice sau supranucleare.

4.3. OFTALMOPLEGIA NUCLEARĂ PROGRESIVĂ

Boala se caracterizează prin paralizia progresivă a mușchilor extrinseci ai globului ocular. În numeroase cazuri caracterul familial este evident, altele sînt de apariție sporadică.

Tabloul anatomopatologic evidențiază o degenerascentă a nucleilor nervilor oculomotori din trunchiul cerebral.

Manifestările apar de obicei în copilărie, posibil însă și la adult, putînd fi unilaterale, dar mai frecvent bilaterale de intensitate inegală. Ptoza palpebrală, adesea primul semn, poate preceda cu mai mulți ani prinderea celorlalți mușchi oculari. Progresiunea este lentă fără remisiuni sau exacerbari conducînd la imobilitatea globilor oculari. În cazurile cu interesare simetrică a musculaturii oculare, strabismul și diplopia lipsesc. Rareori este afectată și musculatura intrinsecă.

Oftalmoplegia poate apare în asociere cu numeroase afecțiuni ale sistemului nervos: diplegia facială congenitală, eredoataxii, spasmul de torsiune, sindromul Bassen-Kornzweig, paralizia supranucleară progresivă (Steele-Richardson-Olszewski), amiotrofii spinale progresive, retinita pigmentară etc.

Diagnosticul nu este dificil cînd debutul are loc în copilărie. Cazurile cu apariție la adult trebuie diferențiate de distrofia musculară oculară și miastenii. Examenul electromiografic cît și biopsia musculară asigură afirmarea naturii miogen distrofice a bolii. Lipsa de răspuns la testul cu tensilon și examenul electromiografic permit eliminarea unei miastenii.

Diferențierea de oftalmoplegia dureroasă (sindromul Tolosa-Hunt), în formele cu debut unilateral, se bazează pe lipsa durerii și absența oricăror modificări la examenul angiografic carotidian și flebografic orbital.

4.4. BOALA LUI LEIGH

Afecțiune de incidență familială la care uniformitatea distribuției modificărilor patologice permite supoziția intervenției unui defect metabolic moștenit.

Substratul anatomopatologic este reprezentat de existența unor leziuni necrotice în trunchiul cerebral cu localizare la nivelul substanței

perapeductale din punte și în zona adiacentă ventriculului IV. Au mai fost semnalate leziuni și în creier, cerebel și măduva spinării. Leziunile sînt asemănătoare celor descrise în encefalopatia Wernicke.

Debutul manifestărilor este insidios, de obicei la copii aparent indemni. Tabloul clinic comportă mai adesea ambliopie, hipoacuzie, ataxie, deficite motorii, deteriorare mintală progresivă. Decesul intervine obișnuit în primii ani de viață, puține cazuri atingînd vîrsta de 10 ani.

4.5. ATROFIA OPTICĂ EREDITARĂ (LEBER)

Este o boală ereditară a nervului optic caracterizată prin pierderea vederii centrale cu relativa păstrare a celei periferice. Afecțiunea este legată de sex, fiind de șase ori mai frecventă la bărbați. Transmiterea se face aproape numai de femei, fiind recesivă.

1. **Anatomopatologic** au fost studiate puține cazuri. Modificarea caracteristică constă în degenerescența primitivă a papilei nervului optic cu degenerescența secundară a tracturilor, corpiilor geniculați laterali și fibrelor geniculo-calcarine. Scoarța calcarină nu este interesată.

2. **Tablou clinic.** Manifestările apar obișnuit între 10—20 de ani. Au fost semnalate cazuri la care atrofia optică era prezentă la naștere, precum și cazuri cu apariția tardivă a simptomelor, în jurul vîrstei de 70 de ani.

Debutul este adesea acut, fără vreo cauză aparentă, simulînd o nevrită optică. Alteori este precedat de o infecție acută. De obicei are loc o încetșare a vederii centrale ce progresează spre un scotom central sau paracentral. În majoritatea cazurilor ambii ochi sînt afectați simultan, dar pierderea vederii la un ochi poate precede cu luni sau ani pe aceea a celuilalt ochi. În mod obișnuit, fundul de ochi este normal la debut. Uneori poate exista hiperemie, edem sau ștergerea conturului papilar. Într-un stadiu avansat al bolii, papila este atrofică, mai ales în porțiunea temporală. Acuitatea vizuală este redusă și există un scotom central, mai rar paracentral, pentru formă și culoare. Ocazional poate fi afectată numai vederea pentru culori. Cîmpurile periferice sînt de cele mai multe ori normale, dar pot fi și moderat îngustate.

Evoluția bolii este de obicei rapidă, tulburările atingînd o intensitate maximă pe parcursul a cîtorva săptămîni. Rareori se ajunge la pierderea completă a vederii. Din momentul încetării evoluției există o ușoară tendință de ameliorare a vederii. Aceasta este probabil rezultatul faptului că bolnavul începe să se obișnuiască cu scotomul central, utilizînd mai bine periferia retinei.

Atrofia optică se însoțește rareori de alte afecțiuni congenitale ale ochiului; sînt menționate însă cîteva cazuri cu manifestări denotînd interesarea altor structuri ale sistemului nervos și anume: nistagmus, semne cerebeloase, piramidale, accese convulsive.

3. **Diagnosticul** de atrofie optică ereditară nu ridică probleme cînd tulburarea vizuală este regăsită și la alți membri ai familiei bolnavului.

Ambliopia tabagic-etilică apare la o vîrstă mai avansată și se ameliorază prin suprimarea toxicelor. *Atrofia optică tabetică* are o evoluție lent progresivă fără tendință de staționare și se însoțește de modificări serologice caracteristice. Mai dificilă este diferențierea față de *scleroza multiplă*, mai ales dacă se asociază și alte semne neurologice. Evoluția în pusee cît și ameliorările mai substanțiale ce caracterizează *scleroza multiplă* permit delimitarea acestor două afecțiuni.

Nu există posibilități de influențare terapeutică.

ATROFIA OPTICĂ EREDITARĂ (LEBER)

4.6. SINDROMUL LAURENCE-MOON-BIEDL

Caracteristica acestui sindrom constă în asocierea unei retinite pigmentare cu polidactilism, deficit mintal și semne de afectare pluriglandulară.

Afecțiunea este genetic determinată cu transmitere autosomal recesivă, fiind ceva mai frecventă la băieți.

Apariția primelor simptome are loc de obicei în copilărie constînd în degenerescenta pigmentară a retinei, polidactilism, hipogenitalism, obezitate. Intensitatea leziunilor degenerative ale retinei variază, interesarea acuității vizuale mergînd de la ambliopie pînă la cecitate. Unele cazuri pot prezenta tulburări de creștere, bolnavii rămînînd retardați din punct de vedere somatic. Aproape întotdeauna prezent în diverse grade, deficitul mintal poate fi deosebit de marcat. Posibilitatea unei legături cu eredoataxiile este sugerată de asocierea uneori a unei simptomatologii spino-cerebeloase.

Cu excepția vederii ce se deteriorează progresiv, tabloul clinic rămîne de obicei staționar, boala fiind compatibilă cu o durată normală de viață. Importanța deficitului vizual și mintal sînt însă factori de handicapare a bolnavului.

5. NUCLEII CENUȘII DE LA BAZĂ

5.1. BOALA LUI PARKINSON

Descrisă prima oară de către James Parkinson, în 1817, sub denumirea de „paralizie agitantă”, boala ce îi poartă numele se individualizează printr-o asociere caracteristică de simptome din seria extrapiramidală, apariție în o doua jumătate a vieții și evoluție progresivă, consecutiv unor leziuni degenerative ale nucleilor cenușii de la bază.

5.1.1. ETIOLOGIE

Cauza bolii este necunoscută. Tablouri clinice asemănătoare bolii Parkinson — sindroame parkinsoniene — pot fi cauzate de variate procese morbide sau agenți nocivi ce afectează sistemul nervos. Unii autori sistematizează manifestările de tip parkinsonian în trei grupe: 1) parkinsonismul postencefalitic, 2) parkinsonismele simptomatice, 3) boala Parkinson (parkinsonismul idiopatic). Această împărțire este artificială deoarece, de cele mai multe ori, nu este posibilă o diferențiere clinică între aceste tipuri și în unele cazuri nici chiar histopatologică.

Parkinsonismul postencefalitic cuprinde sindroamele parkinsoniene ce au la origine o encefalită de tip von Economo. Apariția simptomelor poate coincide cu episodul encefalitic, însă mai adesea urmează unui timp de latență variabil, care uneori poate fi foarte lung (pînă la 20 de ani). Sînt menționate însă cazuri ce apar după episoade encefalitice a căror raport cu encefalita letargică este discutabil. Parkinsonismul postencefalitic poate surveni la orice vîrstă nefiind neobișnuit la copil și adultul tînăr.

Parkinsonismele simptomatice. În acest grup sînt incluse manifestările parkinsoniene cauzate de intoxicații (oxid de carbon, mangan, sulfură de carbon, fosfor, neuroleptice), traumatisme craniene, arterioscleroză, tumori (frontale, parasagitale, septale, de ventricul III, de vermis cerebelos). Față de etiologia traumatică și arteriosclerotică, numeroși autori exprimă rezerve.

Parkinsonismul idiopatic (boala Parkinson). Majoritatea cazurilor aparțin acestui grup. Manifestările apar de obicei între a 4-a și a 6-a decadă a vieții. Debutul înaintea acestei perioade este neobișnuit. Se semnalează totuși cazuri la copii. Formularea unui asemenea diagnostic la copil sau adultul tînăr va trebui să aibă în vedere și posibilitatea unei degenerescențe hepatolenticulare sau a altei forme de degenerescență palidală. Incidența pe sexe este aproximativ egală, unii autori menționînd o preponderență masculină. Nu se consideră a fi o boală eredo-familială, deși unii autori raportează o incidență familială.

5.1.2. METABOLISMUL CATECOLAMINELOR. FIZIOPATOLOGIE

În prezent se apreciază că manifestările de tip parkinsonian se datoresc dereglării transmisiei impulsurilor nervoase de la nucleii cenușii bazali — în special globul palid și locus niger — și cerebel, la talamus. Există dovezi că transmisia este mediată de către dopamină (DA), pe care cercetările biochimice o găsesc diminuată în acești nucleii la bolnavii parkinsonieni. Constatarea făcută, în 1960, de către Ehringer și Hornykiewicz, privind diminuarea concentrației DA în creierul bolnavilor parkinsonieni, a dus la implicarea metabolismului catecolaminelor, permi-

ținând o interpretare biochimică a bolii lui Parkinson ca și rezultatul unei deficiențe în DA cerebrală.

Catecolaminele cerebrale sînt neuro-mediatori situați în terminațiunile nervoase cuprinzînd:

1. **Noradrenalina (NA)**, cu rol important în sistemul reticular activator.

2. **Dopamina**, ce reprezintă peste 50% din conținutul în catecolamine a sistemului nervos central este, în principal, precursorul metabolic al noradrenalinei și adrenalinei și totodată un neuro-mediator în terminațiunile nervoase ale creierului, în special ale striatului, unde concentrația sa atinge nivelul cel mai ridicat (80% din DA cerebrală).

Repartiția catecolaminelor în sistemul nervos central este inegală. Concentrația cea mai ridicată de DA se găsește în nucleul caudat și putamen, ea fiind mai redusă în locus niger și globul palid, în timp ce NA are nivelul cel mai înalt în hipotalamus și formația reticulară, prezența sa în striat fiind neglijabilă. În locus niger, DA este localizată în pericarionul celulei nervoase, în vreme ce în striat se găsește mai ales în terminațiunile nervoase.

Căile dopaminergice iau naștere în locus niger pentru a se distribui cu precădere în neostriat însă și în sistemul limbic, mai ales tuberculii olfactivi. Mai există în plus o cale scurtă tubero-infundibulară, ai cărei corpi celulari sînt localizați în nucleul arcuat al hipotalamusului. Recent, neuroni dopaminergici, au fost puși în evidență în scoarța cerebrală.

Sinteza catecolaminelor trece prin formarea succesivă de tirozină (aminoacid provenit din fenilalanină), dihidroxifenilalanină (DOPA), dopamină, noradrenalină, adrenalină. Un mare număr de enzime participă la sinteza finală de adrenalină. Dopamina rezultă din transformarea DOPA de către dopadecarboxilază. Ea este farmacologic activă dar, ca și adrenalina și NA, nu traversează bariera hemato-encefalică, DOPA este farmacologic inactivă, însă traversează ușor și rapid această barieră. Catecolaminele sînt sintetizate deci în creier plecîndu-se de la precursori, tirozină și DOPA, ce traversează bariera hemato-encefalică. S-a demonstrat, atît în vitro cît și în vivo, că transformarea tirozinei la nivelul nucleului caudat are loc în principal în DA și numai într-o mică măsură în NA.

Catecolaminele sintetizate sînt stocate în vezicule intracelulare, eliberarea lor făcîndu-se prin exocitoză. La nivelul terminațiunilor nervoase ele sînt eliberate în fanta sinaptică, stimulînd apoi receptorul post-sinaptic. În continuare, o parte este catabolizată printr-un dublu sistem enzimatic constituit de monoaminoxidază (MAO) și catecol-O-metiltransferază (COMT). Cea mai mare parte este repompată în terminațiunile nervoase pentru a fi din nou stocată în vezicule. În sfîrșit, o mică parte difuzează în afara sinapsei pentru a fi metabolizată la periferie.

Principalul metabolit al DA este acidul homovanilic (HVA). Distribuția sa este în general superpozabilă cu aceea a DA, exceptînd locus niger unde nivelul său este mult mai ridicat decît acela al DA. Nu se cunoaște explicația acestei diferențe. Prezența de HVA în capsula internă pledează în favoarea unei căi nigrostriate a DA.

Degenerescenta neuronilor din locus niger ce dau naștere căii dopaminergice nigrostriate explică scăderea considerabilă, în striatul bolnavilor parkinsonieni a concentrației DA, metaboliților ei și enzimelor ce participă la sinteza sa. Această distrucție a neuronilor dopaminergici este obiectivizată și de reducerea nivelului de HVA în lichidul cefalorahidian și urină. Și alți mediatori sînt interesați, de vreme ce în nucleii cenușii centrali, concentrațiile de NA, serotonină și GABA sînt de asemenea diminuate, dar într-o măsură mai mică.

Rezerpina și preparatele similare (benzochinolizine) ce mobilizează monoaminele și scad concentrația lor cerebrală — mai ales a DA — antrenează apariția de sindroame de tip parkinsonian. Asemenea sindroame pot fi provocate și de neuroplegice (fenotiazine, butirofenone), prin blocarea receptorilor sinaptici ai catecolaminelor în special ai DA (dopaminergici).

Toate aceste constatări pledează în favoarea unei activități fiziologice proprii a DA, care joacă — mai ales la nivelul structurilor extrapiramidale — rolul de transmitător sinaptic neuromoral (neuro-mediator).

Specificitatea deficitului de DA striatală în boala lui Parkinson este atestată de următoarele observații:

a. Ea nu este compensată prin tratamentul cu inhibitori de MAO, aceștia crescînd nivelul cerebral al noradrenalinei și serotoninei;

b. La hemiparkinsonieni se constată o diminuare a nivelului de DA în striatul contralateral;

c. DOPA-decarboxilaza are o activitate foarte scăzută în nucleul caudat și putamen, chiar și în cazurile la care DA striatală este practic absentă;

d. Substanțele medicamentoase ce pot induce un sindrom parkinsonian reversibil produc fie o scădere a concentrației cerebrale de DA, fie un deficit „funcțional” prin blocarea receptorilor;

e. Nici o altă afecțiune extrapiramidală nu se însoțește de asemenea modificări.

Pornind de la cercetările de fiziologie și histochimie ale motricității extrapiramidale, numeroși autori încearcă o interpretare fiziopatologică a principalelor manifestări ale sindromului parkinsonian. Natura modificărilor patologice, varietatea semnelor clinice, ca și unele date contradictorii privind fiziologia nucleilor extrapiramidali, fac dificilă această tentativă.

5.1.2.1. TREMURĂTURA

În 1948, Fard și colab. reușesc pentru prima oară să reproducă experimental la maimuță o tremură ce amintea pe aceea din boala lui Parkinson. Leziunile interesau tegmentul ventro-median mezencefalic și sistemul cerebelos lateral. Era vorba de o tremură de repaus de 4—5 c/s, interesînd musculatura proximală și distală a membrilor, și care apărea spontan la unele maimuțe cărora li se provocaseră asemenea le-

ziuni. Majoritatea maimuțelor lezate nu prezentau însă spontan o astfel de tremură. Administrarea intravenoasă a unui inhibitor de monoaminoxidază, *harmalina*, obținut din planta *Peganum harmala* provoca apariția ei sau amplifică o tremură deja existentă.

Dacă aceste observații aduc precizări în privința leziunilor ce cauzează tremura, ele nu clarifică aspectele fiziopatologice răspunzătoare de hiperactivitatea ritmică ce rezultă. Intervențiile stereotaxice vizând corectarea tremurării la om au scos în evidență rolul talamusului ventro-lateral în producerea acestei hiperactivități ritmice la parkinsonieni. Descărcări ritmice, superpozabile ritmurilor înregistrate pe electromiogramă la maimuțe cu leziuni ce provoacă tremură, au fost constatate la nivelul talamusului (Jasper și Bertrand) și trunchiului cerebral (Lamarre și colab.). Ele nu sînt influențate de mișcările active ale membrilor sau de stimulii senzoriali aferenți și continuă chiar în absența unei tremurări decelabile clinic sau electromiografic, animalul fiind curarizat. Aceste observații cît și persistența sau chiar exagerarea tremurării, provocate prin leziune tegmentală ventro-mediană, după desaferentarea membrului tremolant, sugerează că activitatea ritmică anormală ce induce tremura se elaborează central.

Cercetările de neurofiziologie constată la animalul normal și la om, existența a două tipuri de activități la nivelul nucleilor ventral-anterior și ventro-lateral ai talamusului:

- O activitate ritmică sincronă, de 4—6 c/s, în timpul stării de repaus, ce tinde să invadeze nucleii talamici menționați.

- O activitate rapidă asincronă, constînd în descărcări continui de 10—30 c/s, înregistrată în stare de veghe.

Cercetări morfologice efectuate de Scheibel și Harding, privind configurația neuronilor din această parte a talamusului, sugerează existența unor sinapse dendro-dendritice ce ar permite cuplajul electrotonic funcționînd după o modalitate electrică pură fără a implica un neurotransmițător. Este evident că neuronii cu asemenea structură au tendință la descărcare ritmică printr-un mecanism de cuplaj în serie. Harmalina accentuează această tendință ritmică acționînd prin blocarea pompei de sodiu ce antrenează o depolarizare persistentă a neuronilor. Dată fiind existența sinapselor dendro-dendritice ce permite cuplajele electrotonice, va avea loc o facilitare a sincronizării activității ritmice a ansamblului neuronal din nucleii ventral-anterior și ventral-lateral ai talamusului. Se realizează astfel un veritabil oscilator central.

Bazat pe aceste date de neurofiziologie și morfologie, Lamarre formulează următoarea ipoteză:

- În stare de veghe și mai ales în cursul unei activități motorii, aferențele specifice activează, prin sistemul reticulat pontin, neuronii talamici. Contactele se fac în partea proximală a neuropilei talamice, neuronii descărcînd în această situație asincron.

- În timpul diminuării vigilenței (repauș, somn), aferențele nespecifice talamice invadează partea distală a neuropilei la nivelul sinapselor dendro-dendritice. În această circumstanță, neuronii tind să-și cupleze activitatea lor ritmică, realizînd un nou oscilator central.

În mod normal, această activitate ritmică nu este capabilă de a produce o tremurătură. Prea puțini neuroni sînt sincronizați pentru a antrena apariția unei asemenea activități motorii, fiind vorba de un oscilator central fiziologic slab. El nu se ambalează decît în timpul diminuării vigilenței, perioadă în care puternice mecanisme inhibitorii corticale se opun cu această activitate ritmică să se manifeste la periferie.

Situația este diferită la animalul purtător de leziuni. Sosirea influenței la nivelul talamusului în această situație este foarte redusă și interrelațiile sinaptice intratalamice profund modificate. Totul se petrece ca și cum leziunile ar bloca intrările talamice depinzînd de aferențele specifice. Aferențele talamice nespecifice sînt dimpotrivă libere și exercită la maximum influența lor asupra părții distale a neuropilei, favorizînd astfel cuplajul electrotonic și sincronizarea masivă a activității ritmice. Tremurătura de tip parkinsonian poate în acest caz apare spontan. Administrarea harmalinei facilitînd cuplajul nu face decît să amplifice activitatea sincronă a oscilatorului, determinînd manifestarea obligatorie a tremurăturii parkinsoniene.

În această ipoteză, sistemul nigrostriat nu intervine. Cu toate acestea se poate considera că leziunea sa accentuează reducerea intrărilor talamice dependente aferențelor specifice.

În lumina acestor date, în sindromul parkinsonian, tremurătura trebuie individualizată, deoarece se pare că recunoaște mecanisme proprii. Originea sa corespunde probabil ambalării unui oscilator talamic fiziologic.

5.1.2.2. HIPOKINEZIA – HIPERTONIA

Ambele par a fi expresia unor delegări ce interesează structuri comune sau asociate legate de suprimarea sau inhibarea mecanismelor dopaminergice nigrostriatale.

Sistemul nigrostriat dopaminergic reglează eliberarea dopaminei striatale, neurotransmițător ce exercită un rol inhibitor asupra neostriatului prin hiperpolarizarea ansamblului neuronal. Neostriatul la rîndul său deprimă globul palid, care prin nucleii ventral-anterior și ventrolateral talamici și cortexul motor determină o facilitare a activității motorii spontane. Leziunea sistemului nigrostriat dopaminergic, eliberînd neostriatul duce la o suprainhibiție a globului palid ce anulează acțiunea facilitatoare exercitată asupra activității motorii spontane și antrenează apariția hipokineziei. Numeroase argumente se acordă pentru a stabili că diminuarea dopaminei striatale este elementul cel mai important în producerea hipokineziei. Astfel distrucția bilaterală pe cale stereotaxică, sau prin injectare locală de 6-hidroxid-dopamină, vizînd locus niger, duce la apariția unei hipokinezii foarte grave.

Aceste observații pot fi raportate nu numai la hipokinezia întîlnită la parkinsonieni, unde depleția dopaminergică striatală și modificările histopatologice de la nivelul lui locus niger constituie elementele carac-

teristice, ci și la hipokinezia experimentală provocată la maimuță (Collins) și pisică (Ranson și Ingram) în urma întreruperii căii nigrostriate la nivelul trunchiului cerebral sau hipotalamusului lateral. De asemenea, distrucția bilaterală a globului palid (Mettler) la maimuță este urmată de hipokinezie și o atitudine sudată, amintind anumite sindroame întâlnite la om, cauzate de atingerea bilaterală a globului palid (Escourolle).

Deficitul în dopamină striatală se însoțește de o eliberare crescută de acetilcolină striatală a cărei semnificație este insuficient cunoscută. Ea ar avea loc la nivelul unui interneuron, activând o cale descendentă striato-nigrică gabaminergică ale cărei efecte s-ar opune celor ale căii ascendente dopaminergice, exercitând o influență inhibitoare asupra neuronilor dopaminergici nigerieni. În acest fel, bucla închisă nigro-striato-nigrică ar regla sinteza dopaminei striatale. În lumina unor cercetări, situația ar fi oarecum diferită. După Feltz bucla nigro-striato-nigrică funcționează cu doi aminoacizi: unul excitator — acidul glutamic — și celălalt inhibitor — acidul gamaaminobutiric. Acest circuit, format din doi neuroni, reprezintă elementul esențial în interrelațiile nigrostriate, sistemul dopaminergic modulând activitatea sa direct sau prin interneuroni colinergici. Dopamina ar fi, în această viziune, mai mult un modulator decât un neurotransmițător.

Hipokinezia este deci mai mult decât o consecință a diminuării dopaminei striatale. Ea apare ca și o rezultată a disfuncției grupelor neuronale din nucleii cenușii de la bază, fiind vorba nu atât de o disfuncție cât de un dezechilibru în conexiunile pe care diferitele structuri le stabilesc între ele.

Dereglările rezultate ajung pe două căi descendente (calea palido-talamo-cortico-tegmentală și calea palido-luyso-tegmentală) la tegmentum, ce reprezintă un releu și loc de integrare, și de aici la neuronii motori spinali. Modalitatea de răspuns a acestora la dereglările supraspinale patologice va condiționa activitatea motrică și tonusul muscular. Hipoactivitatea dopaminergică și activizarea consecutivă a sistemelor colinergic și gabaminergic antrenează o hiperactivitate a neuronilor alfa și o inhibare a celor gamma, ceea ce clinic se traduce printr-o *hipertonie*.

Aceste date permit cuplarea hipokineziei și hipertoniiei, ele exprimând perturbarea aceluiași sistem corespunzând unei suprainhibiții palidale legate de o hipoactivitate a sistemului dopaminergic nigrostriat și de activizarea în consecință a sistemelor colinergic și gabaminergic.

5.1.3. ANATOMIE PATOLOGICĂ

În boala Parkinson leziunile sînt de natură degenerativă, fiind extinse. Constant este interesat locus niger, mai ales zona compactă. Scoarța cerebrală, nucleii cenușii de la bază, formația reticulată a trunchiului cerebral, olivele inferioare, sînt afectate practic în toate cazurile, într-o măsură mai mare sau mai mică. Se constată dispariția unui număr însemnat de neuroni pigmentați, cu atrofia celor rămași și cu proliferare

glială. De remarcat prezența unor incluziuni hialine intracitoplasmice sub formă de bastonașe — corpusculii lui Lewy — ce se observă în locus niger, locus coeruleus și substanța nenumită.

În parkinsonismul postencefalitic leziunile interesează aceleași structuri, atingerea locusului niger și a formației reticulate în porțiunea superioară fiind mai exprimată. Nu se observă corpusculi Lewy, iar vasele mici prezintă modificări degenerative și calcificări.

Modificări similare, însă mai difuze, există și în parkinsonismele simptomatice. Zone de ramolism în nucleul caudat și lenticular, precum și la nivelul scoarței cerebrale, se observă uneori după intoxicația cu oxid de carbon. În parkinsonismul arteriosclerotic, piesele anatomice evidențiază mici focare de ramolism în nucleii cenușii de la bază, cât și în alte părți ale creierului.

5.1.4. TABLOU CLINIC

Primele simptome sînt de obicei puțin sugestive, putîndu-se întîlni tulburările cele mai diverse. Adesea imobilitatea feței și lentoarea vorbirii sînt interpretate ca și o stare depresivă. Oboseala rapidă, durerile nesistematizate, senzația de înțepenire — consecință a rigidității — pot fi considerate expresia unui reumatism și numai apariția tremurăturii atrage atenția, permițînd diagnosticul.

Oricare din semnele cardinale ale bolii, hipochinezia, rigiditatea, tremurătura, poate fi primul simptom, rămîinînd uneori unica anomalie aparentă timp de mai mulți ani. Este posibilă o multitudine de intricări a manifestărilor clinice rezultînd din semnele cardinale.

5.1.4.1. HIPOCHINEZIA

Hipochinezia desemnează dificultatea în inițierea și execuția mișcărilor voluntare, sărăcia și lentoarea lor, ca și imposibilitatea executării de mișcări repetate. Această tulburare generală a controlului exercitat asupra mișcărilor voluntare se găsește la originea principalelor dificultăți pe care le întîmpină majoritatea bolnavilor. Ea se prezintă adesea de o manieră extrem de diversă fiind responsabilă de acuzele ce induc în eroare. După Denny-Brown, hipochinezia este simptomul cel mai precoce al tabloului clinic. Parkinsonianul, este un bolnav puțin mobil, a cărui expresie gestuală este remarcabil redusă. Un prim semn de hipochinezie este degradarea sau pierderea mișcărilor automate. Reducerea pînă la dispariție a mișcărilor de pendulare a brațelor în timpul mersului poate fi singurul indiciu de diagnostic într-un prim stadiu, în care bolnavul nu poate relata decît de o tendință excesivă la oboseală. Anumite mișcări ale unor activități susținute și repetate devin dificile sau imposibile — mișcările în legătură cu spălatul dinților, încheiatul nasturilor, tăiatul alimentelor — putînd constitui singura manifestare

a bolii la un moment dat. Din punct de vedere clinic aceasta se poate evidenția prin incapacitatea de a flecta și extinde alternativ degetele sau prin alterarea probei marionetelor. Timpul necesar execuției unor acțiuni cotidiene obișnuite (toaletă, îmbrăcat, alimentație) durează foarte mult. Bolnavul pare că își economisește mișcările care sînt rare, lente, uneori doar schițate. Dificultățile întîmpinate în realizarea unor asemenea necesități, în bună parte minore, devin obstacole insurmontabile pentru existența autonomă a bolnavului, compromițînd grav sau definitiv viața sa profesională și familială.

Hipochinezia afectează și mușchii feței, fiind la originea sărăciei mimicii (hipomimie), rarității clipitului, fixității privirii. Faciesul are un aspect de mască rigidă, inexpresivă, pe care nu se reflectă emoțiile. Explorarea cîmpului vizual are loc doar prin mișcările globilor oculari, fără deplasarea capului.

Predominența unilaterală a tulburărilor (hemiparkinson) ar putea crea impresia unei diminuări a forței musculare. Examenul acesteia însă arată absența oricărui deficit motor. O bună parte dintre bolnavi, cu toată hipokinezia lor, nu pot păstra mult timp aceeași poziție, simt nevoia să se miște sau să fie mișcați. Este ceea ce se numește acatisie. Bolnavi grav handicapați, uneori sub imperiul unei emoții puternice, pot prezenta o suspendare pasageră a hipokineziei fiind capabili de a urca scările cu o viteză surprinzătoare sau a fugi din fața unui pericol. Acest fenomen este cunoscut sub numele de kinezie paradoxală.

Tulburările consecutive hipokineziei se reflectă destul de precoce în scrisul bolnavului, ce evidențiază o tendință la micrografie, și mai tîrziu în vorbire, care devine lentă, monotonă, întreruptă de accelerări (tahifemie), în cursul cărora ajunge neinteligibilă. Unii bolnavi au tendința de a repeta de mai multe ori și tot mai rapid primele cuvinte ale unei propoziții, aspect numit palilalie.

5.1.4.2. HIPERTONIA

Tulburările tonusului de repaus realizează rigiditatea parkinsoniană ce întrunește toate caracterele hipertoniiei extrapiramidale: globală, uniformă plastică (ceroasă), discontinuă (cedează în sacade — fenomenul roții dințate a lui Negro), este exagerată de oboseală, frig, emoții și cedează în somn. Se însoțește de semnul lui Noica. Obișnuit, într-un prim stadiu, rigiditatea este limitată la mușchii extremităților, ocazional putînd fi afectați mai întîi mușchii trunchiului. Ea poate fi demonstrată imprimînd unui segment de membru mișcări pasive de flexie și extensie. Într-un stadiu avansat rigiditatea mușchilor trunchiului face dificilă sau imposibilă întoarcerea bolnavului în pat sau ridicarea din poziție șezîndă.

Tonusul postural este modificat la parkinsonieni în sensul unei atitudini generale în flexie. Această tendință la flexie apare precoce și se accentuează în cursul evoluției, interesînd capul și trunchiul, ce prezintă o înclinație înainte, membrele superioare, care sînt într-o ușoară flexie

și adducție, și într-un grad mai mic membrele inferioare. Bolnavul este înțepenit în această atitudine anormală pe care o păstrează în toate activitățile, mai cu seamă în mers. Inițial, dificultățile survin la pornirea în mers, ridicarea fiind urmată de o ezitare de câteva secunde, după care deplasarea poate decurge normal. Într-o fază mai avansată, mersul se efectuează fără supte, cu pași mici, ce uneori se accelerează rapid până la fugă, bolnavul nereușind să se oprească decât lovindu-se de un plan rezistent („fuge după centrul său de greutate”). Alteori, încercarea de evitare a unor obstacole minore provoacă o mare ezitare și blocare completă a mișcărilor. Tendința la flexiune persistă chiar și în decubit dorsal, capul rămânând ridicat de pe pernă timp îndelungat („pernă psihică”). Această atitudine anormală se însoțește obișnuit de tulburări ale controlului postural. Ele se manifestă prin apariția de pulsiuni — tendințe irezistibile de deplasare în anumite direcții — cu ocazia efortului de mers, redresării capului, simplei ridicări a ochilor sau când echilibrul bolnavului este deranjat de către examinator printr-o ușoară împingere.

Tulburările de echilibru, manifestându-se sub forma dificultății de întoarcere, accelerării pasului, pulsiunilor, sînt infirmități serioase ce pot frecvent provoca căderi și răniri.

5.1.4.3. TREMURĂTURA

Este simptomul care determină cel mai adesea pe bolnav să se prezinte la medic. Fără a fi constantă se observă într-un mare număr de cazuri (peste 80%). Tremurătura parkinsoniană este produsă de mișcările ritmice alternante ale mușchilor agoniști și antagoniști, avînd o frecvență de 4—8 oscilații pe secundă. Este o tremură de repaus ce dispare în timpul mișcărilor voluntare. De obicei, tremurătura reapare odată cu încetarea mișcării, uneori mai rămînînd suspendată pentru puțin timp. La unii bolnavi o importantă tremură survine în legătură cu alimentarea și diminuează dacă aceasta încetează. Tremurătura este net accentuată de oboseală, emoții și poate diminua pînă la dispariție dacă bolnavul este liniștit, destins, în cadrul care îi este familiar. De asemenea, cedează în somn.

În mod obișnuit, tremurătura se manifestă inițial la nivelul extremității distale a unuia sau ambelor membre superioare. Mai tîrziu se extinde la întreg membrul superior, apoi trece la membrul inferior de aceeași parte, putînd în continuare să se bilateralizeze. Ritmul de progresiune este imprevizibil, însă în final în afara membrelor pot fi interesați mușchii bărbiei, mandibula, limba și mai rar capul. Cel mai cunoscut tip de tremură parkinsoniană constă în mișcări alternative de flexie și extensie a degetelor, de adducție și abducție a policelui, imitînd mișcarea de numărare a banilor, de răsucire a unei țigări, iar la membrul inferior ia aspectul de mișcare de pedalare. În unele cazuri, tremurătura este minimă sau cu totul absentă. Sînt bolnavi care descriu o senzație de tremură în tot corpul, nedecelabilă pentru exami-

nator. Alteori tremurătura este atât de violentă încît chiar patul este scuturat. În general, tremurăturile sînt mai puțin exprimate la început, amplificîndu-se apoi treptat odată cu progresiunea bolii și reprezentînd unul din factorii principali de invaliditate alături de rigiditate.

În boala lui Parkinson *nu se constată tulburări de sensibilitate obiectivă*. În schimb, frecvent, bolnavii acuză dureri musculare sau senzații mai puțin bine definite, de tensiune sau jenă musculară. Acestea sînt probabil condiționate de rigiditate.

Reflexele tendinoase și cutanate sînt normale. O rigiditate pronunțată face mai dificilă producerea lor. Reflexele de postură sînt exagerate. Apropierea capetelor de inserție ale gambierului anterior, prin flexia dorsală pasivă a piciorului, produce o contracție a mușchiului, cu reliefarea tendonului și menținerea noii posturi un timp mai îndelungat decît în mod normal.

Tulburările vegetative fac parte din tabloul obișnuit al bolii. Hiperhidroza și o sensibilitate crescută la căldură nu sînt rare. Hipersecreția sebacee este responsabilă de aspectul unsuros al tegumentelor, vizibil mai ales la față, iar salivația excesivă, ca rezultat al deficienței mișcărilor de deglutiție consecutive hipochineziei și rigidității, constituie un simptom foarte jenant pentru bolnav.

Facultățile intelectuale de obicei nu sînt alterate. Tulburările de vorbire și deteriorarea scrisului creează dificultăți bolnavilor în relațiile cu lumea exterioară. Tulburările caracteriale ce survin destul de des, ca de altfel în oricare afecțiune cronică incurabilă, sînt de natură reacțională.

Datele furnizate de *examinările de laborator* sînt în limite normale, exceptînd scăderea acidului homovanilic (HVA) în lichidul cefalorahidian. Traseele electroencefalografice sînt normale sau evidențiază anomalii difuze nespecifice.

Evoluția bolii este progresivă. Uneori agravarea simptomelor este rapidă, dar în majoritatea cazurilor are loc pe parcursul uneia sau mai multor decade determinînd, mai devreme sau mai tîrziu, sistarea ocupațiilor profesionale și limitînd progresiv cîmpul oricăror activități. Moartea survine prin obișnuitele complicații de decubit (pneumopatii, infecții urinare, escare). Sub raport funcțional, tremurătura este mai puțin redutabilă decît rigiditatea. Sistarea ei cu ocazia mișcărilor voluntare permite bolnavului efectuarea unor activități utile în eventualitatea că rigiditatea nu este prea pronunțată.

Dacă formele obișnuite ale bolii Parkinson reunesec simptomele majore, este posibilă și o disociere a lor dînd loc la forme în care predomină unul din aceste simptome.

5.1.5. DIAGNOSTIC

În cazurile avansate, diagnosticul nu ridică probleme dată fiind prezența manifestărilor caracteristice ale bolii. Înaintea apariției acestora, într-un stadiu incipient, pot fi întîmpinate dificultăți. Există însă unele

indicii, decelabile printr-un examen atent, care permit stabilirea unui diagnostic corect: faciesul hipomim, raritatea clipitului, lipsa pendulării brațelor în timpul mersului, tendință la o atitudine în flexie, semnul lui Noica.

Adesea unilaterală la debut, simptomatologia parkinsoniană poate preta la confuzii cu o tumoare cerebrală. Aceasta antrenează uneori o retardare a activității motorii similară celei din boala Parkinson, dar rareori realizează constelația de semne caracteristică sindromului parkinsonian.

În cursul evoluției unei degenerescențe hepato-lenticulare se poate contura un tablou de tip parkinsonian. Diagnosticul de boală Wilson va fi luat în considerare, în cazul că manifestările apar în copilărie sau înaintea vârstei de 40 ani.

Diagnosticul tremurăturii parkinsoniene este de obicei facil, dată fiind frecvența și distribuția ei. Tremurătura senilă este mai lejeră și mai rapidă, fiind accentuată de mișcările voluntare. Interesează de pre-dilecție capul și nu se însoțește de rigiditate.

Tremurătura familială afectează adesea mai mulți membri ai aceleiași familii, uneori generații succesive, apărând de obicei în primii 20 ani de viață. Este mai rapidă, se intensifică prin mișcările voluntare și constituie unicul simptom. Tremurătura din hipertiroidism este rapidă, de amplitudine mai mică, în general limitată la extremități. Se însoțește de tahicardie și semne oculare caracteristice. Tremurătura toxică din alcoolismul cronic este fină, rapidă și nu are caracterul ritmic al celei parkinsoniene. Dispare prin ingerarea de alcool.

Diagnosticul diferențial cu parkinsonismele simptomatice nu este posibil numai pe baza datelor clinice. Anamneza este de obicei decisivă. Referitor la parkinsonismul arteriosclerotic, dată fiind lipsa unor criterii clinice și histopatologice clare, se consideră că arterioscleroza nu constituie o cauză a bolii, coexistând doar cu ea.

Asocierea sindromului parkinsonian cu crize oculogire, spasme de torsione, torticolis, ce denotă prezența unor leziuni mai difuze, justifică diagnosticul de parkinsonism postencefalitic, chiar și în absența din antecedentele bolnavului a unui episod encefalitic. Se mai pot întâlni: paralizii oculomotorii, paralizia convergenței, inversarea refluxului fotomotor, blefarospasm, tulburări ale stării de veghe de tipul crizelor de narcolepsie. Caracteristice sînt crizele oculogire, constînd în accese de deviere conjugată forțată a globilor oculari, mai adesea în sus, ce durează de la cîteva minute la cîteva ore, dispărînd spontan. Bolnavul este conștient în timpul crizei. Evoluția este în ansamblu mai lentă decît în boala Parkinson.

Manifestări de tip parkinsonian pot fi întîlnite și la debutul unor afecțiuni degenerative sau ereditare. Forma juvenil-rigidă a coreei Huntington se caracterizează printr-o importantă rigiditate, la care se asociază hipochinezie și tremurătură de repaus. Diagnosticul se bazează pe caracterul eredo-familial al bolii și în ultimă instanță pe examenul histopatologic.

Rigiditatea și hipochinezia pot constitui uneori primele simptome ale unei degenerescențe olivopontocerebrale și numai asocierea ulterioară a simptomatologiei cerebeloase și de trunchi cerebral permite diagnosticul.

Sindromul parkinsonian tipic cu care evoluează adesea degenerescențele nigrostriate face extrem de dificil diagnosticul în timpul vieții. O asemenea posibilitate trebuie avută în vedere când la un parkinsonian, un examen atent relevă prezența unor semne din seria cerebeloasă, piramidală, pseudobulbară, eventual mișcări coreo-atetozice și modificări psihice.

5.1.6. TRATAMENT

5.1.6.1. TRATAMENTUL MEDICAMENTOS

Substanțele parasimpaticolitice sau anticolinergice au fost primele mijloace terapeutice eficace cu acțiune antiparkinsoniană. Inițial au fost utilizați alcaloizii de solanacee, produși de origine naturală, din care fac parte: atropina, hiosciamina, scopolamina. Ulterior ei au fost înlocuiți cu compuși parasimpaticolitici de sinteză, unii de tip atropinic: benztropina, etilbenztropină (Ponalid), caramifen (Parpanit), romparkin (Artan), alții derivați de fenotiazină: clorfenoxamină, dietazină (Diparcol), prociclidină (Kemadrin), profenamină (Parsidol). Efectele acestor preparate, influențând tremurătura și rigiditatea, tind să scadă în timp, ele acompaniindu-se și de unele fenomene secundare: uscarea gurii, greața, tulburări de acomodare vizuală, stări de excitație. Totuși ele rămân, în majoritatea cazurilor, adjuvante utile ale tratamentului cu L-DOPA.

Utilizarea de L-DOPA a transformat prognosticul funcțional al afecțiunii; eficacitatea sa fiind unanim admisă mai ales în faza de debut a bolii. Tratamentul are ca obiectiv restabilirea unei concentrații eficace de dopamină la nivelul structurilor deficitare, activitatea antiparkinsoniană fiind legată de acțiunea dopaminergică a produsului. Mecanismul de acțiune nu este întru totul precizat, ipoteza dopaminergică a activității L-DOPA fiind la ora actuală cea mai acceptabilă (Hornykiewicz), chiar dacă, după toate probabilitățile, intervin și alte procese biochimice a căror utilitate terapeutică este puțin cunoscută, cu posibil rol însă în patogenia efectelor secundare.

Cercetările efectuate asupra creierilor bolnavilor decedați, supuși timp îndelungat tratamentului cu L-DOPA, arată prezența unor concentrații superioare de dopamină (DA) în comparație cu cei netratați, ele fiind strict dependente de ora ultimei prize. Bolnavii care au răspuns favorabil la tratament în cursul vieții prezintă de asemenea concentrații mai mari de DA decât aceia la care tabloul clinic nu a fost influențat. La toți acești bolnavi se găsesc cantități suficiente de dopa-decarboxilază, enzimă ce transformă L-DOPA în DA. Aceste constatări permit să

se presupună că refacerea deficitului de DA striatală are loc pe seama L-DOPA administrată oral. În privința locului unde se efectuează neosinteza, se admite că transformarea L-DOPA în DA, prin intervenția dopadecarboxilazei striatale, are loc nu numai în neuronii dopaminergici restanți, ci și la nivelul neuronilor serotoninergici învecinați, unde L-DOPA intră în competiție cu 5-hidroxitriptofanul (5-HTP), el însuși precursor al serotoninei. Neuronii serotoninergici supuși la un exces de L-DOPA par să elibereze DA și nu serotonină. Există o deviere a metabolismului serotoninei și dopamina, provenită din L-DOPA exogenă, se comportă, pentru anumiți neuroni, ca un fals transmitător.

Referitor la intervenția altor procese biochimice, se pare că concentrația cerebrală de noradrenalină (Svensson) modulează sensibilitatea la dopamină a sistemului extrapiramidal și este posibil ca L-DOPA, facilitând metabolismul noradrenalinei, să intervină și prin intermediul acestui metabolism. De asemenea, formarea de metaboliți complecși cu punct de plecare L-DOPA, cum sînt compuși de tip tetrahidropapaverolin (Sourkes), a fost invocată pentru explicarea acțiunii produsului. Nici unul din acești compuși însă, nu posedă o activitate antiparkinsoniană comparabilă cu L-DOPA, dar dacă sînt produși în cantitate suficientă, ei pot interfera cu dopamina neoformată, la nivelul receptorilor striatului, modificînd astfel eficacitatea L-DOPA. Rămîne de văzut dacă asemenea interferențe pot explica fluctuațiile eficacității terapeutice observate uneori după tratamente îndelungate. Nu trebuie omis că metabolismul L-DOPA este foarte complex și că alături de calea clasică, ce conduce la formarea de noradrenalină, plecîndu-se de la fenilalanină, există căi secundare care, în funcție de circumstanțe, au o mai mare sau mai mică importanță. Astfel Messika și col. au evidențiat existența unei mari cantități de derivați metilați, iar Sandler și col. posibilitatea unei degradări prin transaminare în urma utilizării inhibitorilor de decarboxilază (IDC). Aceste predominanțe metabolice au probabil consecințe clinice.

Tratamentul care asociază la L-DOPA un inhibitor de decarboxilază, este modalitatea cea mai bună de administrare, întrucît reduce efectele secundare în comparație cu utilizarea numai de L-DOPA, fiind și de o eficacitate sporită.

Dopamina (DA) este substanța activă în tratamentul bolii Parkinson, dar ea netrecînd bariera hemato-encefalică, impune utilizarea precursorilor, în principal L-DOPA, ce trece această barieră. L-DOPA este transformată în DA sub influența decarboxilazei (DC) atît la periferie cît și la nivelul creierului, mai ales în striat. Prezența DC în creier este deci necesară și ea trebuie prezervată, în timp ce DC periferică, responsabilă la nivelul ficatului, rinichiului și intestinului subțire de pierderea a cca 80% din L-DOPA ingerată, impune inhibarea ei. Inhibarea DC periferice este salutară, nemaifiind necesară utilizarea unor doze mari de L-DOPA pentru ca o cantitate suficientă să parvină în creier, doze ce sînt responsabile, în mare măsură, de efectele secundare nedorite.

Inhibitorii de DC sînt derivați de hidrazine, ce inhibă DC periferică

cît și aceea a endoteliului capilarelor cerebrale, respectînd DC parenchimului nervos. Actualmente două substanțe sînt utilizate:

— 1-DL-Seril 2 (2,3,4 trihidroxibenzil) hidrazina (R04—4602 sau Benserazida);

— acidul L- β (3,4 — dihidroxifenil) α hidrazino α metil propionic (MK 486 sau Carbidopa).

Nivelele plasmatică de L-DOPA după asocierea unui inhibitor de DC sînt de 3—4 ori superioare celor obținute fără IDC; concentrația eficientă de L-DOPA plasmatică menținîndu-se un timp mai îndelungat.

5.1.6.1.1. *Tratamentul cu L-DOPA.* Administrarea trebuie făcută progresiv, începîndu-se cu 250 mg/zi și crescînd doza cu 125 mg tot la două zile, pînă la doza cotidiană de 3—4 g, ce va fi fragmentată în 5—7 prize repartizate la sfîrșitul meselor. Contraindicațiile sînt reprezentate de tulburările psihice importante (stări psihotice, deteriorare intelectuală), cardiopatiile decompensate, tulburările de ritm și afecțiunile coronariene recente, ulcerul recent sau în puseu, hepatitele cronice. Supravegherea în cursul primelor luni va trebui să includă controlul tensiunii arteriale în poziție culcată și sculată, pentru depistarea hipotensiunii ortostatice ce se manifestă de obicei la începutul tratamentului. Posibila apariție a unor tulburări digestive (greturi, vărsături) face necesară administrarea de antiemetice. Odată depășite primele luni, urmărirea bolnavului va căuta să depisteze apariția de efecte secundare, mai ales mișcări anormale și eventualele fluctuații cotidiene ale activității terapeutice. Este necesar ca periodic să se determine doza minimă eficientă, știut fiind că supradozările favorizează apariția efectelor secundare.

Unele asocieri medicamentoase vor fi evitate; astfel vitamina B₆, accelerînd decarbonizarea periferică a L-DOPA, anulează efectele tratamentului; fenotiazinele ce pot provoca sindroame parkinsoniene și se opun acțiunii dopaminei asupra receptorilor; inhibitorii de MAO și substanțele simpaticomimetice, a căror efecte cardiovasculare se pot conjuga cu acelea ale L-DOPA.

5.1.6.1.2. *Tratamentul asociînd L-DOPA și IDC.* Trecerea de la tratamentul singular cu L-DOPA la tratamentul asociat se efectuează reducîndu-se doza de L-DOPA la 1/4 din doza anterioară, iar cantitatea de IDC este echivalentă cu 1/4 din noua doză de L-DOPA, în cazul Benserazidei, și cu 1/10, în cazul asocierii de Carbidopa. Asocierea în proporțiile amintite se găsește în două preparate utilizate în prezent: Modopar^(R) și Sinemet^(R). Inhibitorul conținut de Modopar^(R) este Benserazida, iar cel din Sinemet^(R) este Carbidopa. Modopar^(R) se prezintă sub formă de capsule avînd două doze: Modopar^(R) 125 (100 mg L-DOPA și 25 mg Benserazidă) și Modopar^(R) 250 (200 mg L-DOPA și 50 mg Benserazidă). Sinemet^(R) sub formă de tablete este dozat la 250 mg L-DOPA și 25 mg Carbidopa.

Tratamentul asociat impune aceleași precauții ca și în cazul tratamentului simplu cu L-DOPA. Posologia va fi progresivă, fiind preferabilă menținerea un timp sub doza eficientă, evitîndu-se astfel o supradozare cu inconvenientele ce rezultă, în special apariția de mișcări involuntare. Trebuie menționat că nu este vorba de un tratament radical diferit, ci de

o simplă ajustare a unei terapii a cărei principiu esențial rămâne L-DOPA. Supravegherea bolnavilor și conducerea tratamentului va respecta aceleași principii, inclusiv în ceea ce privește asocierile medicamentoase, excepție făcând vitamina B₆, care, accelerând decarboxilarea centrală, este recomandată de numeroși autori pentru a fi asociată terapiei.

Contraindicațiile tratamentului asociind L-DOPA și un inhibitor sînt mai restrinse întrucît anumite efecte secundare, digestive și cardiovascular, ce urmează tratamentului singular cu L-DOPA, se datoresc formării extracerebrale de dopamină. Este preferabil, cu toate acestea, ca tratamentul să evite puseele ulcerose sau un infarct miocardic recent. Avantajele tratamentului asociat față de cel simplu rezidă într-o mai facilă mînuire și scădere a riscului efectelor secundare, ceea ce permite un aport crescut de L-DOPA la nivelul țesutului cerebral. La ora actuală este modalitatea cea mai bună de administrare de L-DOPA.

5.1.6.1.3. *Asocierea altor antiparkinsoniene.* Anticolinergicele sînt în majoritatea cazurilor adjuvante utile, completînd acțiunea exercitată de L-DOPA. Antiparkinsonienele clasice nu vor fi oprite la începutul tratamentului cu L-DOPA, sevrăjul putînd fi încercat odată cu atingerea dozei maxime. Acesta, adeseori, nu este posibil, tremurătura reapărînd la sistarea medicației anticolinergice.

Asocierea amantadinei (Simetrel^(R), Viregyt^(R)) asigură uneori un control mai bun al manifestărilor bolii. Facilitînd eliberarea dopaminei la nivelul receptorilor striatului, amantadina potențează efectele tratamentului cu L-DOPA, crescînd însă și riscul tulburărilor psihice, mai ales în cazul unui tratament prelungit.

Utilizarea sistematică a acestor medicamente alături de L-DOPA nu este indispensabilă. Un tratament bine suportat nu beneficiază de obicei de pe urma asocierii de anticolinergice sau amantadină. Indicațiile acestor preparate sînt reprezentate mai ales de rezultatele insuficiente obținute cu L-DOPA ca urmare a unei eficacități limitate sau subdozări impuse de apariția efectelor secundare.

5.1.6.1.4. *Rezultatele tratamentului cu L-DOPA.* Dintre simptomele cardinale ale bolii, rigiditatea și hipochinezia răspund cel mai bine la tratament, tremurătura fiind adesea doar în parte influențată și aceasta după mai multe săptămîni sau luni. Poate avea loc chiar o accentuare tranzitorie a ei la începutul tratamentului. Numeroase sînt comunicările din literatură referitoare la rezultatele tratamentului cu L-DOPA în boala Parkinson. O parte a autorilor — grupul cel mai numeros — menționează rezultate favorabile în cca 70% din cazurile tratate (Yahr, Cotzias, Mac Dowel, Barbeau), în timp ce pentru un grup mai restrîns (Castaigne, Boudin, Câmpeanu), procentajul rezultatelor bune nu depășește 50%. Se pare că statisticile primilor fac abstracție de bolnavii ce nu au putut continua tratamentul din cauza intoleranței, iar evaluările fizice se referă la perioade de tratament cuprinse între 6—12 luni. Pentru cel de al doilea grup, criteriile de apreciere a rezultatelor au fost mai riguroase avîndu-se în primul rînd în vedere posibilitatea conservării unei activități profesionale sau sociale. Opiniile nu concordă nici în ceea ce

privește rezultatele la distanță. Dacă Cotzias și Yahr notează menținerea rezultatelor bune și după mai mulți ani de tratament, Castaigne, Ribadeau Dumas constată o diminuare globală în timp a efectelor terapeutice pe care o atribuie apariției tardive de efecte secundare, necesitând reducerea dozelor.

Majoritatea autorilor consideră că vechimea bolii este probabil principalul factor de influențare a rezultatelor terapiei, cele mai bune rezultate fiind obținute în formele relativ recente. Sînt înregistrate însă rezultate semnificative și în unele cazuri evoluind de 10—15 ani. Vîrsta bolnavilor nu pare a fi implicată, dat fiind controlul remarcabil al manifestărilor bolii la bolnavi în vîrstă.

Acordul este unanim în ceea ce privește avantajele pe care le oferă tratamentul asociind L-DOPA cu un inhibitor, în comparație cu utilizarea numai de L-DOPA. Reducerea metabolismului periferic scade riscul efectelor secundare, permițînd utilizarea unor doze reduse de L-DOPA, ce nu afectează răspunsul terapeutic. Dozele eficace sînt, în general, atinse pe parcursul a cîtorva zile, ameliorarea intervenind după o perioadă de două ori mai scurtă decît în cazul utilizării singulare de L-DOPA. Toleranța, de obicei foarte bună, cît și eficacitatea sporită, fac din tratamentul ce asociază L-DOPA, cu un inhibitor cea mai bună medicație de care dispunem la ora actuală. Comparația cu agenții terapeutici clasici este în afară de orice discuție. Cu toate acestea, în timp, tratamentul se regăsește confruntat cu aceleași probleme pe care le ridică terapia simplă cu L-DOPA.

Eșecurile sînt, în marea majoritate a cazurilor, datorate efectelor secundare. Acestea pot impune sistarea tratamentului dar, de obicei, fac necesară reducerea dozei și ca urmare răspunsul terapeutic devine insuficient. Rezistența primară la tratamentul cu L-DOPA este excepțională. Cînd nu se datorește unei hiperacidități gastrice (Riviera-Calimlim și colab.) cedează la tratamentul asociat. Rezistențele secundare, mai frecvente sînt acelea care compromit rezultatele la distanță. Nu arareori se observă, după 4—5 ani de dopaterapie simplă sau asociată, o scădere a performanțelor motorii ale bolnavilor, fără ca să fi apărut efecte secundare tardive. Dopaterapia reprezentînd cu tratament de substituție ce nu modifică procesul lezional al bolii, rezultă că la un moment dat doza ingerată nu mai poate masca deficitul biochimic al bolii ducînd la decompensarea ei.

5.1.6.1.5. *Efecte secundare.* Unele dintre ele, datorate formării extracerebrale de dopamină, au dispărut aproape în totalitate, grație asocierii inhibitorilor. Altele, condiționate de acțiunea directă a L-DOPA asupra centrilor nervoși, par a fi mai frecvente în urma terapiei asociate. În sfîrșit, un ultim grup, apărînd după mai mulți ani de tratament, reprezintă cauza principală a eșecurilor terapeutice.

Tulburări neurologice. Apariția mișcărilor involuntare reprezintă unul din marile inconveniente ale tratamentului cu L-DOPA. Frecvența lor atinge 50%. Ele predomină la față și gît, fiind asemănătoare dischineziilor facio-linguale (clipitul pleoapelor, deschiderea și închiderea gurii, mișcări de protruzie ale limbii). La nivelul membrelor imită mișcările co-

reice, fiind însă mai lente și uneori ritmice. Destul de frecvent se observă atitudini distonice precedate de crampe. Mișcările involuntare apar cel mai adesea la câteva săptămâni sau luni de la începerea tratamentului, dozele ridicate favorizând apariția lor. Arareori persistă toată ziua și coincid de obicei cu o ameliorare a sindromului parkinsonian. Asocierea unui inhibitor crește riscul apariției acestor manifestări, ele survenind mai frecvent și mai precoce. Se admite că apariția mișcărilor involuntare ar fi determinată de o hipersensibilitate a receptorilor dopaminergici ai striatului (Klawans). Receptorii, în lipsa controlului nigrostriat, ar răspunde excesiv la dopamină, provocând o pierdere a controlului motilității spontane. Este însă probabil că intervin și alte mecanisme, cum ar fi devierea metabolismului L-DOPA spre derivați metilați (Lhermitte și colab.). Un rol ar putea juca și unii metaboliți secundari sau modificarea circuitelor serotoninergice.

În unele cazuri, depistarea precoce a mișcărilor involuntare și reducerea promptă a dozei de L-DOPA este suficientă pentru atenuarea sau amendarea lor. În alte cazuri ele pot compromite tratamentul. Fracționarea dozelor, modificarea orarului prizelor, asocierea altor antiparkinsoniene poate fi salutară.

Tulburări psihice. Frecvente la bolnavii cu antecedente psihiatrice, putând apare și la cazurile cu o stare de denutriție, se prezintă mai adesea sub forma unor accese confuzionale cu halucinații și mai rar cu o simptomatologie hipomaniacală. (agitație psihomotorie, euforie, fugă de idei). Reducerea dozelor duce, de obicei, la retrocedarea manifestărilor. Asocierea unui inhibitor pare să scadă frecvența acestor tulburări. Se mai descriu stări depresive, anxioase, indiferență, pierderea inițiativei, care, deși mai puțin intense, pot compromite rezultatele.

Tulburări digestive. Sînt cele mai frecvente, aproape constante la începutul tratamentului. Accentuate prin creșterea dozelor, ele pot fi atenuate în urma administrării preparatului în cursul meselor și prin asocierea de antiemetice. Uneori însă este necesară reducerea dozelor. Utilizarea inhibitorilor asigură o toleranță digestivă mult mai bună.

Tulburări cardiovasculare. Hipotensiunea ortostatică este foarte frecventă, mai ales în primele luni de tratament, însă nu impune decît arareori oprirea tratamentului. Se pare că este consecința activității extra-cerebrale a L-DOPA, întrucît asocierea de inhibitori scade simțitor numărul de cazuri la care se înregistrează. Tulburările de conducere (extrasistole ventriculare, bloc atrio-ventricular) sînt condiționate de utilizarea unor doze mari de L-DOPA, dopamina crescînd conducerea atrio-ventriculară. În urma adaosului de IDC apariția lor este excepțională. Puseele hipertensive sînt foarte rare și de scurtă durată, apărînd tardiv.

Efecte secundare la distanță. Pe măsură ce tratamentul se prelungește, frecvența mișcărilor involuntare crește, chiar pe lîngă doze mici de L-DOPA, influențarea lor fiind tot mai dificilă. Se menționează apariția de tulburări mnezice și de atenție și, în unele cazuri, asponantitate, sugerînd o leziune frontală. Aceste manifestări nu pot fi puse cu certitudine în contul terapiei, dat fiind că ele pot interveni în cursul evoluției naturale a bolii.

Apariția unor fluctuații ale efectelor terapeutice, vizînd în special performanțele motorii, reprezintă un fapt de observație mai aparte. Într-o fază incipientă se constată o scădere pasageră a eficacității, ce apare adesea după-amiază sau după o masă bogată în proteine. Într-un stadiu mai avansat, ciclul metabolic a L-DOPA ce permite un răspuns terapeutic favorabil de 4—6 ore, nu depășește 2—3 ore, ceea ce duce la fluctuații ale autonomiei motorii a bolnavului, deranjînd activitățile acestuia. Fracționarea dozelor tot la 2 ore cît și asocierea unui inhibitor permite de obicei o ameliorare a acestor variații.

Accidentele de blocaj (efect off-on, achinezie paradoxală) sînt stări de mare achinezie în care bolnavul este ținut locului, incapabil de a face vreo mișcare. Ele apar și dispar brusc, avînd o durată ce merge de la cîteva minute la 1—2 ore și se însoțesc de anxietate. Bolnavii cu asemenea manifestări prezintă, de obicei, mișcări involuntare, exprimate, ce premurg și urmează episodul acut. După Barbeau, această tulburare specifică a tratamentului de lungă durată cu L-DOPA reprezintă ultimul stadiu al dezintegrării progresive a mecanismelor controlului motor, în care variațiile zilnice ale eficacității terapeutice constituie primul stadiu. Pentru Damasio și colab., posibilitatea apariției acestui accident vizează numai un anumit tip de bolnavi, cu manifestări grave din seria parkinsoniană ce inițial au reacționat bine la tratamentul cu L-DOPA și la care prezența unor tulburări din sfera afectivă realizează cadrul unei relații particulare bolnav-medicament. Reducerea progresivă și fracționarea dozelor, ca și asocierea altor medicații, poate fi încercată în asemenea cazuri, ce adeseori pun dificile probleme de conduită terapeutică.

5.1.6.2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Constă în producerea, printr-o intervenție stereotaxică, a unei leziuni, fie în partea internă a palidului, fie în nucleul latero-ventral al talamusului. Rezultatul constă în suprimarea tremurăturii și diminuarea rigidității; hipokinezia nefiind influențată, uneori chiar agravată. Indicațiile tratamentului chirurgical sînt: ineficiența tratamentului medicamentos, vîrsta relativ tînără a bolnavului, preponderența unilaterală a semnelor și evoluția lentă, hipokinezie discretă. Hipertensiunea arterială, arterioscleroza cerebrală manifestă, diabetul, reprezintă contraindicații. Introducerea terapiei cu L-DOPA a restrîns substanțial sfera intervențiilor stereotaxice.

5.1.6.3. TRATAMENTUL FIZIC

Are o importanță considerabilă. Tulburărilor de mers, hipokineziei și rigidității trebuie să li se opună metode de reeducare activă și gimnastică funcțională. Aplicate chiar într-un stadiu foarte avansat al bolii, aceste metode au dat rezultate remarcabile, permițînd bolnavului o anumită autonomie.

5.2. COREEA CRONICĂ (HUNTINGTON)

Este o afecțiune ereditară a nucleilor cenușii de la bază și a scoarței cerebrale caracterizată prin asocierea, la adult, a mișcărilor coreice cu o demență progresivă.

Boala este rară, însă incidența poate fi mare în comunitățile locuite de una sau două familii afectate. Transmiterea bolii se face după modul autosomal dominant cu penetranță completă. Ambele sexe pot transmite boala.

Boala poate debuta la orice vîrstă însă, în majoritatea cazurilor, are loc între 30—45 ani. Există tendința unei apariții mai timpurii, în generațiile succesive.

5.2.1. FIZIOPATOLOGIA

În coreea cronică, leziunile, interesînd în principal neostriatul, au ca rezultat suprimarea efectului inhibitor exercitat asupra globului palid, cu hiperactivarea sa consecutivă. Se pare că trei sînt modalitățile ce pot realiza această situație.

1. Existența unei hiperfuncții a căii nigrostriate dopaminergice.

Este admis că în condiții normale, dopamina are o acțiune inhibitoare asupra majorității neuronilor din striat. După Albe Fessard, dopamina inhibă celulele mari ale striatului și activează pe cele mici, care, la rîndul lor, ar avea un efect inhibitor asupra celulelor mari.

Dat fiind că în coreea cronică are loc o dispariție a celulelor mici din striat, pe lîngă o concentrație normală de dopamină se poate presupune posibilitatea unei hiperfuncții dopaminergice asupra celulelor mari, ce provoacă o exagerare a inhibiției striatale, antrenînd hiperactivarea globului palid. În favoarea acestei ipoteze pledează efectul favorabil al diferitelor preparate ce scad activitatea dopaminergică. Reserpina, prin depleția granulelor de stocaj, diminuează concentrația de catecolamine și ameliorează coreea. Alfametil-p-tirozina blochează sinteza catecolaminelor, inhibînd tirozin-hidroxilaza și reducînd mișcărilor coreice. Diazepamul inhibă eliberarea și viteza de metabolizare a catecolaminelor. Neurolepticele (fenotiazine, butirofenone) blochează receptorii dopaminergici. Pe de altă parte, administrarea de L-DOPA crește concentrația de dopamină la nivelul striatului și agravează coreea.

2. Diminuarea activității colinergice în striat.

Inhibiția exercitată de dopamină asupra striatului echilibrează efectul excitator colinergic, între sistemele dopaminergic și colinergic existînd o condiționare reciprocă. Orice diminuare a dopaminei nigrostriate determină o creștere a acetilcolinei striatale și duce la apariția unui tablou parkinsonian; invers, orice scădere a acetilcolinei striatale antrenează o creștere a dopaminei, la nivelul terminațiilor nigrostriate, provocînd apariția mișcărilor involuntare.

În coree, ar exista o scădere a activității colinergice a striatului ca urmare a rarefăției celulelor mici, considerate de unii autori ca și inter-neuroni colinergici. Concomitent are loc o creștere a activității acetilcolinesterazei striatale în celulele mari. Pledant în acest sens este efectul favorabil al substanțelor care cresc activitatea colinergică centrală, ca de exemplu, fizostigmina (inhibitor de acetilcolinesterază), ce ameliorează sindroamele coreice. Dimpotrivă, administrarea de anticolinergice (scopolamină) se soldează cu o agravare.

3. Dereglarea sistemelor gabaminergice și serotoninergice nigrostriopalidale.

Calea de întoarcere strionigrică conține un important contingent de fibre gabaminergice, locus niger avînd cea mai ridicată concentrație de GABA dintre structurile extrapiramidale. Întreruperea căii strionigrice determină o reducere notabilă a conținutului în GABA a substanței negre. Studiul biochimic al creierului bolnavilor cu coree cronică evidențiază o reducere considerabilă a cantității de GABA și metaboliți ai săi în locus niger și striat.

Influența inhibitoare a acidului gama-amino-butiric asupra neuronilor dopaminergici nigerieni este bine demonstrată. Leziunea sistemului gabaminergic, anulînd această acțiune deprimantă, antrenează o hiperfuncție dopaminică, capabilă de-a declanșa apariția de mișcări involuntare.

Printre substanțele care ameliorează coreea, unele își datorează, se pare, efectul terapeutic eliberării de serotonină la nivelul sinapselor striatale și în acest fel unei creșteri a activității serotoninergice. Locus niger și globul palid conțin terminații serotoninergice, al căror corp celular este situat în nucleii rafeului. Serotonina, ca și GABA, probabil, exercită o influență inhibitoare asupra neuronilor dopaminergici nigerieni cît și asupra celulelor palidale. Se știe că leziunile experimentale ale rafeului la maimuță, ce determină o scădere a serotoninei, duc la apariția unor mișcări de tip coreic. La om, scăderea selectivă a serotoninei provoacă apariția unei moderate agitații hiperkinetice. Nu este exclus ca într-un context lezional și biochimic dat, o hipoactivitate serotoninergică striatală să antreneze o hiperkinezie coreică. Dozajul indolaminelor în structurile menționate și în L.C.R., la bolnavii cu sindroame coreice, nu evidențiază însă modificări semnificative pentru o dereglare serotoninergică. În plus, administrarea pe perioade scurte de 5-hidroxitriptofan (5-HTP), precursor al serotoninei, la bolnavi cu coree, agravează hiperkinezia. După Fuxe, aceasta se datorește, probabil, acțiunii directe a 5-HTP asupra neuronilor și terminațiunilor dopaminergice striatale. 5-HTP, captat cu mare ușurință de acești neuroni hiperactivi, deplasează dopamina ce se găsește aici și care, eliberată în spațiul sinaptic, accentuează și mai mult hiperfuncția dopaminică. În coree ar exista o implicare a mai multor neurotransmițători: acetilcolină, GABA, serotonină. Este dificil de desemnat care din aceștia este primitiv interesat, ducînd la dereglarea raportului dintre ei și antrenînd hiperfuncția sistemului dopaminergic. Cert este că toate converg spre o suprainhibiție striatală, cu hiperactivare palidală consecutivă. Aceste dereglări, prin intermediul căilor deja menționate

(palido-talamo-cortico-tegmentală și palido-luysio-tegmentală), ajung la neuronii motori medulari determinând o inhibiție a neuronilor alfa (hipotonie) și o facilitare a neuronilor gama (hiperkinezie).

5.2.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Macroscopic se constată o atrofie corticală cu predominanță frontală, iar pe secțiune, atrofia striatului, mai ales a nucleului caudat, este caracteristică.

Microscopic se remarcă o reducere importantă și difuză a celulelor mici ale striatului cu o astrocitoză marcată. Celulele mari sînt mai puțin interesate. Degenerescența celulară și glioză sînt foarte exprimate la nivelul nucleului caudat. Leziunile putamenului sînt de asemenea importante, în timp ce palidul este indemn. În unele cazuri se observă modificări identice, interesînd nucleul centromedian din talamus și nucleul dințat. Se mai semnalează leziuni la nivelul nucleului roșu, nucleului subtalamic și cerebelului. Cortexul cerebral, mai ales cel frontal, este sediul unor alterații ce diferă puțin de acelea ale unei atrofii senile. Leziunile degenerative celulare predomină în straturile III și IV. Fibrele mielinice sînt foarte atrofiate iar reacția glială mai redusă ca la nivelul striatului. Se constată prezența de pigment lipoidic în celulele nervoase și gliale, precum și în spațiile perivascularare. În mod obișnuit, leziunile sînt mai exprimate la nivelul nucleului caudat față de putamen. După Campbell, în formele achinetice ale bolii, leziunile putaminale ar fi mai severe în timp ce manifestările coreice s-ar datora leziunilor caudatului și conexiunilor sale corticale.

5.2.3. TABLOU CLINIC

Debutul bolii este de obicei insidios, fiind marcat de apariția tulburărilor motorii mai ales la nivelul feței. Destul de des, tulburările psihice sînt manifestările care apar mai întîi. În unele cazuri diverși factori ocazionali, cum ar fi traumatismele, bolile infecțioase, psihotraumele, declanșează brutal afecțiunea pînă atunci latentă.

1. **Tulburările motorii** sînt caracteristice. Mișcările coreice apar de obicei la nivelul feței, cuprinzînd apoi în etape și restul segmentelor corpului, fiecare din aceste etape fiind separată de celelalte prin lungi intervale de timp. Modul și rapiditatea extensiei variază după caz. Mișcările coreice sînt mai ample și ceva mai lente decît acelea din coreea acută, avînd o oarecare componentă atetozică. Mișcările sînt aritmice, imprevizibile, ample, ilogice.

La nivelul feței: grimase dezordonate, mișcări ale maxilarelor, ale limbii, mișcări de sucțiune. Faciesul este rigid, lipsit de mimică emoțională, iar contrastul dintre grimaserii și fața de mască inexpressivă este caracteristic.

— *La nivelul membrelor superioare*, mișcările au o localizare distală, mici mișcări ale degetelor, însă emoțiile, efortul fac să apară mari descărcări motrice de proiecție înainte a brațelor cu aspect de torsiune sau reptatie. O oarecare inhibiție voluntară a mișcărilor este totuși mult timp posibilă; de asemenea, ele diminuează putînd chiar dispărea în cursul unui gest voluntar, ceea ce permite bolnavilor să se alimenteze sau uneori să-și continue activitatea o perioadă de timp.

— *La nivelul trunchiului și membrelor inferioare*, mișcări de flexiune a trunchiului și gambelor, mișcări de torsiune ale șoldurilor, avînd o oarecare lentoare ceea ce dă aspectul de dans, fenomene care, cu ocazia mersului, se accentuează, coreea cronică fiind cea mai „dansantă” dintre toate formele de coree.

Mișcările diminuează în repaus și dispar în cursul somnului în timp ce emoțiile și eforturile le exagerează.

Tulburările de vorbire sînt frecvente și apar ceva mai tîrziu; vocea este monotonă, nazonată, cu opriri.

Examenul neurologic mai evidențiază *hipotonia*, ce se întîlnește în mod obișnuit la coreici, fără a avea însă intensitatea din coreea acută. Se mai menționează și crize de hipotonie paroxistică precum și fenomene de *hipertonie tranzitorie*. *Crizele de epilepsie* nu sînt excepționale.

2. Tulburările psihice sînt de intensitate variabilă. Tulburările de caracter, de inteligență și stările psihotice reprezintă trei modalități ce pot coexista sau succeda.

— *Tulburările de caracter*. Se știe de mult timp că acești bolnavi iritabili și cverulenți au dificultăți de adaptare familială, socială și profesională, ce explică uneori necesitatea spitalizării. Impulsivitatea și tendințele agresive ale acestora pot genera acte medico-legale. Caracteristică este labilitatea afectivă. Reacțiile depresive de scurtă durată, putînd duce la tentative de suicid, sînt provocate de neplăceri de mică importanță.

— *Tulburările de inteligență*. Anamneza este dificilă din cauza neatenției și a unei memorii deficitare pe care le prezintă acești bolnavi. Concentrarea intelectuală este dificilă iar efortul unei conversații prelungește antrenează o oboseală excesivă. Amnezia evenimentelor recente, dificultatea reținerii numelor proprii frapază pe examinator. De fapt, acești bolnavi sînt mai mult apatici, indiferenți, lipsiți de inițiativă, decît demenți. Dementierea intervine într-o fază mai avansată și variază de la un caz la altul.

— *Stările psihotice* se manifestă în cursul evoluției bolii, mai cu seamă în faza inițială, cît și într-o fază mai avansată. Ele sînt similare psihozelor endogene: episoade melancolice, stări hipomaniacale și mai ales psihoze de tip schizofrenic.

În ceea ce privește *examinările de laborator*, *electromiografic*, mișcarea coreică se înregistrează sub forma unor bufee neregulate de unități motorii grupate în trasee intermediare, aritmice, fără activitate sincronă la nivelul grupului antagonist. Acest ultim caracter o diferențiază de mișcarea atetozică. Rezultatul examinărilor *singelui*, *urinii* și *lichidului cefalorahidian* oferă relații normale. *Electroencefalografic*, se evidențiază

anomalii difuze: traseu hipovoltat, cu unde delta frecvente, de amplitudine medie; uneori un ritm alfa neregulat. Traseul poate fi însă și normal. *Pneumoencefalografia* arată o atrofie cerebrală de intensitate variabilă, în funcție de stadiul evolutiv al bolii. Atrofia este difuză, cu șanțuri corticale lărgite și dilatație ventriculară bilaterală și simetrică. Această dilatare predomină la nivelul coarnelor frontale a ventriculilor laterali care iau un aspect „patrulatei”.

Evoluția bolii este lent progresivă ducând la moarte în decurs de 10—15 ani. În majoritatea cazurilor, bolnavii devin mari infirmi, fiind în imposibilitate de a vorbi și de a se alimenta singuri. Într-o fază terminală, mișcările coreice diminuează, instalându-se o hipertonie extrapiramidală și un tablou demential. Decesul survine adeseori prin infecții intercurrente.

Investigarea atentă a familiilor acestor bolnavi a permis atașarea de această boală a unui anumit număr de *forme clinice*, uneori foarte îndepărtate de forma clasică obișnuită.

Forma rigidă. La anumiți bolnavi, rigiditatea se manifestă de la început, mișcările involutare fiind puțin evidente sau chiar lipsind. La alți bolnavi, mișcările coreice apar inițial, însă rapid după aceea se instalează hipertonia modificând tabloul clinic. În sfârșit, în alte cazuri, rigiditatea se manifestă la sfârșitul bolii. La acești bolnavi mișcările coreice, când sînt prezente, au o netă componentă atetozică. Atitudinea lor este sudată, cu dispariția mișcărilor automate și cu hipochinezie. Aceste forme rigide survin, de obicei, precoce, în copilărie, avînd o evoluție rapidă.

Forme neurologice, survenind la bolnavi cu *ereditate huntingtoniană*: *forme hipochinetice* cu sau fără mișcări coreice și fără hipertonie; *forme obișnuite*, asociate cu *amiotrofii* neurogene, corespunzînd unor leziuni medulare; *forme cu spasm de torsiune*; *forme cu crize de epilepsie*.

Forma psihiatrică pură se caracterizează prin stări psihotice sau demență, fără mișcări coreice, observată în unele familii cu coree cronică.

Forme fără tulburări psihice, în care tabloul clinic se limitează la prezența sindromului hiperchinetico-hipoton.

Forme infantile (10% din cazuri). Se manifestă, de obicei, timpuriu și diferă de forma adultului prin marea frecvență a rigidității, prin semne cerebeloase, crize convulsive și evoluție rapidă.

5.2.4. DIAGNOSTIC

Coreea Huntington pune în mod obișnuit puține probleme de diagnostic. Apariția la o vîrstă adultă și antecedentele familiale reprezintă cele două caracteristici esențiale ale bolii. Două circumstanțe necesită o anchetă etiologică mai amplă:

1. **Cazurile sporadice** de coree Huntington, mai ales acelea la care ancheta familială este imposibilă (deces precoce al părinților, demență gravă a bolnavului, antecedente familiale necunoscute).

- a. *Coreea senilă* este o afecțiune nefamilială ce apare după 55 de ani.

Debutul este lent progresiv, rămânând în continuare staționară, în timp ce coreea Huntington evoluează progresiv. Starea psihică este puțin modificată și anatomopatologic se constată leziuni degenerative ale nucleilor cenușii de la bază.

b. *Coreea cronică din arterioscleroză*. Arterioscleroza vaselor mici, care irigă nucleii cenușii bazali, determină apariția de mișcări coreice și tulburări dementiale. Adeseori tabloul clinic mai cuprinde și fenomene pseudobulbare.

c. *Coreile sifilitice* sînt rare, fiind vorba mai mult de mișcări coreiforme decît de o coree adevărată. Aceste manifestări, de obicei expresie a unei striatite sifilitice, preced sau acompaniază adesea o paralizie generală.

d. Au fost descrise autentice corei cronice în urma *intoxicațiilor cu oxid de carbon*.

e. *Coreea cronică neprogresivă*. Mișcările coreice se asociază cu semne de debilitate mintală survenind în prima copilărie. Manifestările sînt neevolutive. Este vorba probabil de mișcări involuntare, sechele ale unor encefalopatii.

2. **Formele rigide** impun un diagnostic diferențial cu:

a. *Degenerescenta hepato-lenticulară*, ce se exclude pe baza determinărilor biochimice.

b. *Parkinsonismul postencefalitic*. Prezența unor cazuri tipice de coree cronică în familia bolnavului ușurează diagnosticul. Există însă familii în care boala se manifestă pe parcursul mai multor generații prin tablouri clinice de tip parkinsonian ce survin la membrii tineri. În această situație, se impune o investigație în sensul unei eredități huntingtoniene.

c. *Schizofrenia*, dată fiind existența formelor psihice la care uneori rigiditatea dă un aspect catatonc.

5.2.5. TRATAMENT

Medicația este simptomatică și nu poate influența evoluția bolii. Intensitatea mișcărilor coreice poate fi redusă prin administrarea de rezepină, alfa-metil-tirozină, diazepam, fizostigmină, haloperidol.

După Brodie, *rezerpina* ar antrena o eliberare a serotoninei la nivelul terminațiunilor serotoninergice ale globului palid — bogat în asemenea terminațiuni — avînd ca rezultat inhibarea acestui nucleu a cărui excitabilitate este crescută în coreea cronică. Se administrează în doză de 1 mg/zi (4 tablete) ce se atinge progresiv. *Alfa-metil-tirozina* este un inhibitor al tirozinhidroxilazei care diminuează catecolaminele cerebrale fără a modifica serotonina; rezultă o scădere a raportului DA/SE. Birkmayer și colab. au obținut o ameliorare foarte rapidă a mișcărilor coreice cu acest preparat. *Diazepamul* ameliorează mișcările coreice diminuînd catecolaminele libere la nivelul sinapselor. Se utilizează în doze de 30—60 mg/zi. *Fizostigmina*, inhibitor al acetilcolinesterazei, ar crește activitatea coli-

nergică a striatului. Administrarea ei a permis reducerea mișcărilor coreice (Aquilonius și Sjöström). Efectul terapeutic al *haloperidolului* asupra mișcărilor coreice ar fi în legătură cu scăderea raportului DA/SE. Dozele utilizate sînt de 3—4 mg/zi.

În general, aceste tratamente sînt bine tolerate, exercitînd o acțiune favorabilă și asupra tulburărilor afective și de caracter. În timp însă eficacitatea lor diminuează.

5.3. FORME RARE DE DEGENERESCENTĂ CU ATINGERE MAJORĂ NIGROSTRIATĂ

5.3.1. ATROFIA PALIDALĂ PROGRESIVĂ (HUNT)

Este o boală familială cu apariție în copilărie sau la adultul tînăr. Se menționează și cazuri sporadice. Leziunile degenerative palidale sau palido-luysiene se însoțesc frecvent de o interesare a locusului niger, care uneori este importantă, sau de o atingere putameno-caudată, în general mai discretă.

Tabloul clinic comportă un sindrom extrapiramidal, asemănător celui observat în boala Parkinson. Evoluția este foarte lentă, tremurătura și rigiditatea ajungînd deosebit de exprimate.

În lipsa unor probe anatomice, diferențierea de parkinsonismul post-encefalitic, în cazul formelor sporadice, este foarte dificilă.

5.3.2. DEGENERESCENTĂ STRIO-NIGRICĂ

A fost individualizată de boala Parkinson de către Adams, Van Bogaert și Van der Ecken pe criterii anatomice. Clinic, aceste două afecțiuni nu pot fi diferențiate. Examenul anatomic pune în evidență o degenerescență a locusului niger, însă și importante leziuni ale neostriatului, unde există, la nivelul putamenului, o rarefacție a celulelor mici și apoi a celor mari și, într-o mai mică măsură, a corpului lui Luys și a hipotalamusului anterior. Difuziunea leziunilor la neostriat conferă degenerescenței strio-nigrice o anumită autonomie.

În absența unor criterii clinice care să permită diagnosticul, rezistența la tratamentul cu L-DOPA pledează în favoarea evoluției unei degenerescențe strio-nigrice.

5.3.3. SINDROMUL SHY-DRAGER

Prezența unor leziuni severe ale locusului niger, cît și marea abundență de corpusculi Lewy (incluziuni intraneuronale) subliniază analogiile lezionale cu boala Parkinson. Aceste leziuni sînt responsabile de simp-

tomatologia parkinsoniană, care este rareori pură. Atingerea ganglionilor simpatici și a formațiunilor intermedio-laterale ale măduvei conferă acestui sindrom o individualitate anatomo-clinică, hipotensiunea ortostatică fiind simptomul inaugural și major. Sindromul parkinsonian apare ulterior, semnele sale fiind uneori marcate de un sindrom cerebelos datorat asocierii frecvente a unei atrofii olivo-ponto-cerebeloase. Mai pot apare paralizii oculare extrinseci, atrofii musculare prin afectarea neuronului motor periferic, un sindrom pseudobulbar, ce modifică tabloul clinic al acestei afecțiuni.

Cu toată atingerea importantă a sistemului nigrostriat, tratamentul cu L-DOPA nu a dat rezultatele scontate, producându-se o agravare a hipotensiunii ortostatice.

5.3.4. DEGENERESCENTA PIGMENTARĂ A GLOBULUI PALID (HALLERVORDEN-SPATZ)

Afecțiune familială, rar întâlnită, caracterizată printr-o depunere de pigment brun sau verzui albastru în globul palid și locus niger. Pigmentul se găsește în celulele nervoase și gliale și dă reacție cu albastru Turnbull pentru fier. Se observă leziuni degenerative de diferite intensități, însoțite de proliferare glială. Leziuni se mai constată și la nivelul scoarței cerebrale și în cerebel.

Debutul are loc de obicei în jurul vârstei de 10 ani, prin apariția unei rigidități care interesează inițial membrele inferioare, cuprinzând apoi și pe cele superioare. Se adaugă apoi tulburări afective de tip pseudobulbar, dizartrie și demență, ce evoluează progresiv, moartea intervenind la 10—15 ani de la debut. Sînt descrise cazuri la care, în cadrul tabloului clinic, se asociază atrofie optică, retinită pigmentară, atetoză sau spasm de torsiune.

5.3.5. PARALIZIA SUPRANUCLEARĂ PROGRESIVĂ (SINDROMUL STEELE-RICHARDSON-OLSEWSKI)

Anatomic, locus niger este sediul unor alterații importante ce interesează și globul palid, nucleul subtalamic, mezencefalul și nucleii dințaiți din cerebel. Afecțiunea interesează mai ales bărbații în jurul vârstei de 60 ani, caracterizându-se printr-o importantă achinezie cu hipomimie, rigiditate — ce nu are în general caracterul plastic al rigidității parkinsoniene — care predomină la nivelul mușchilor cefei, provocînd o atitudine în hiperextensie a capului, precum și prin o paralizie a mișcărilor oculare voluntare și automate de verticalitate. Mișcările reflexe rămîn conservate o perioadă de timp. Destul de constant se asociază și un sindrom pseudobulbar. Evoluția este agravată de o pronunțată deteriorare intelectuală.

5.4. SPASMUL DE TORSIUNE (DISTONIA MUSCULARĂ DEFORMANTĂ)

Inițial a fost considerat drept o manifestare isterică. Oppenheim a fost primul care i-a atribuit o origine organică. Se caracterizează prin mișcări involuntare lente, susținute, ce interesează mai ales mușchii trunchiului și centurilor, realizând torsiunea corpului, urmată de a relaxare lentă în repaus. Mișcările se aseamănă cu cele atetozice de care diferă însă prin natura mai susținută a contracțiilor și prin predilecția implicării mușchilor trunchiului și rădăcinii membrelor.

Se descrie un spasm de torsiune idiopatic — entitate clinică distinctă — cu caracter familial, care debutează la pubertate sau în o doua copilărie, rar după 40 de ani și unul simptomatic, mai frecvent, observat în boli infecțioase (encefalita epidemică, diverse encefalite primitive), tumori, intoxicații (oxid de carbon), boli metabolice (degenerescență hepato-lenticulară), traumatisme (obstetricale sau infantile), boli eredo-degenerative extrapiramidale (boala Hallervorden-Spatz, coreea cronică). În forma familială, transmisia este autosomal recesivă sau autosomal dominantă, bărbații și femeile sint afectați în egală măsură.

Se cunosc manifestări similare provocate de neuroleptice, care se comportă ca și antagoniști ai L-DOPA față de striat. Se poate deci presupune că spasmul de torsiune s-ar datora unui blocaj a receptorilor dopaminergici (Barbeau). S-a sperat ca printr-un aport de L-DOPA să se stimuleze din nou acești receptori. Rezultatele obținute nu au fost concordante, alături de ameliorări importante înregistrându-se numeroase eșecuri. Pentru unii autori, aceste rezultate nu au fost surprinzătoare, ei considerând spasmul de torsiune un ansamblu de afecțiuni de natură foarte variată, în care leziunile nu au o topografie comună. Ca urmare, rezultatele pot fi foarte diferite de la un caz la altul.

Tabloul *anatomopatologic* nu este încă clar conturat, aceasta și din cauză că numeroase date din literatură nu fac deosebire între spasmul idiopatic și cel simptomatic. Nu poate fi exclusă intervenția unei anomalii biochimice care nu se asociază cu modificări structurale decelabile prin examinările curente. S-au descris leziuni degenerative în striat, nucleul subtalamic, talamus, locus niger, scoarța cerebrală, nucleii dințați și olive.

Tabloul clinic. Începutul bolii este insidios, primele manifestări constând, de obicei, în tulburări ale mersului de un aspect mai particular. Astfel, în timpul deplasării se remarcă o rotire înăuntru a piciorului a cărui față plantară este concavă, bolnavul având un mod bizar de a păși, cu tendință de înclinare și cu exagerarea lordozei lombare și torsionare a pelvisului (tortipelvis), ca urmare a spasmelor musculaturii membrelor inferioare și coloanei vertebrale (mers de „dromader“). Interesarea musculaturii extremității superioare, gâtului și feței are loc de obicei mai târziu în cursul evoluției bolii, tulburările putând însă debuta uneori la acest nivel. În raport cu musculatura implicată pot fi întâlnite și alte manifestări: disartrie, grimaserii, torticollis.

Deși aritmice, mișcările spasmului de torsiune au tendință la repe-

tare stereotipă. Ele sînt întreținute de actele voluntare și se accentuează pe parcursul lor, continuîndu-se adesea cu mișcări de torsiune ale corpului și membrilor, pe care le fixează în atitudini bizare. Relaxarea este lentă după ce bolnavul și-a reluat repausul. Uneori spasmul încetează brusc și permite efectuarea mișcării inițiate. Este accentuat și de factorii emoționali. Dispare în timpul somnului. În stadiile mai avansate, spasmele devin atît de puternice încît nu se mai ameliorează în repaus, persistînd și în cursul somnului. Nu se constată tulburări piramidale, de sensibilitate sau sfincteriene, iar examinările de laborator sînt normale.

Evoluția bolii este lentă, întretăiată uneori de perioade de staționare, ce pot fi foarte lungi. Foarte rar intervin chiar remisuni pentru mulți ani ale tulburărilor. De obicei, după o evoluție de 5—8 ani, bolnavul ajunge imobilizat la pat.

Diagnosticul diferențial se impune în faza de început cu *isteria*, dat fiind aspectul bizar al manifestărilor și exagerarea lor în condițiile examinării și a intervenției unor factori emoționali. Evoluția bolii este aceea care permite eliminarea acestui diagnostic. Vîrsta de apariție a tulburărilor face necesară diferențierea față de o degenerescență hepato-lenticulară sau o encefalită. Lipsa unor antecedente cît și negativitatea probelor de laborator permit suspiciunea unui spasm de torsiune.

Tratament. Unele cazuri au răspuns favorabil la tratamentul cu L-DOPA. Rezultate bune au fost obținute prin distrugerea chirurgicală a nucleului ventro-lateral al talamusului. Miorelaxantele (curara, diazepam, clorzoxazon) au doar un efect tranzitor.

5.5. TORTICOLISUL SPASMODIC

Se caracterizează prin mișcări intermitente ale capului determinate de spasme ale musculaturii gîtului. Uneori este întilnit în tabloul clinic al parkinsonismului postencefalic sau al unei degenerescențe hepato-lenticulare. Poate surveni și în legătură cu malformații craniene, vertebrale sau ale musculaturii cervicale, sau consecutiv unei miozite locale, radiculite cervicale, arahnoidite spinale sau de gaură ruptă posterioară, unor tumori ale măduvei cervicale sau de fosă posterioară.

În marea majoritate a cazurilor, patogenia este necunoscută și se consideră de unii autori că este vorba de un fragment de spasm de torsiune localizat la mușchii gîtului. Cu toate că este inclus în grupul afecțiunilor extrapiramidale, argumentele histopatologice nu sînt concludente. Unii autori (Hassler) fac mențiunea unor leziuni ale striatului. Cazurile la care nu se poate evidenția o etiologie sînt rare. Manifestările pot apare la orice vîrstă, mai ales însă între 30 și 60 de ani. Ambele sexe sînt în mod egal afectate.

Intensitatea spasmului ca și extinderea și direcția mișcării sînt foarte variabile. Capul poate fi deviat într-o parte sau înclinat într-o direcție și rotat în sens opus. Alteori se produce o hiperflexie sau hiperextensie a sa. Spasmele pot fi limitate la unul sau doi mușchi sau interesează aproape

toți mușchii gâtului în diferitele faze ale contracției. Mușchii cei mai afectați sînt sternocleidomastoidianul din partea opusă direcției de deviere a bărbiei, trapezul și mușchii profunzi ai gâtului de aceeași parte cu devierea. În unele cazuri, spasmele cuprind și mușchii faciali și brahiali de o parte sau de ambele părți. Manifestările sînt exagerate de emoții, oboseală și pot fi influențate prin schimbările de poziție ale corpului sau prin aplicarea unor stimuli exteriori. Numeroși bolnavi constată o reducere a intensității contracțiilor prin aplicarea mîinii pe ceafă sau într-un punct al bărbiei. Tulburările dispar în somn.

În unele cazuri se menționează asocierea altor semne neurologice: anizocorie, sindrom Claude Bernard-Horner, nistagmus, facies hipomim, tremurături ale membrelor superioare. Numeroase cazuri au fost supuse unor examinări psihiatrice, constatîndu-se trăsături revelatorii pentru o personalitate nevrotică. În aproximativ 50% din cazuri, evoluția este progresivă, cu accentuarea manifestărilor și interesarea altor grupe musculare. În restul cazurilor pot interveni, mai adesea, remisii parțiale și mai rar chiar remisii complete. Într-o treime a cazurilor, evoluția se oprește înainte ca bolnavul să ajungă inapt pentru activități social utile.

Diagnosticul se bazează pe apariția mișcărilor spasmodice intermitente ale gâtului și capului la adulți la care examenul neurologic nu obiectivează o simptomatologie parkinsoniană sau alte manifestări de afectare a nucleilor cenușii de la bază.

Majoritatea cazurilor nu pot fi influențate prin vreo medicație conservativă. Unele ameliorări au fost obținute prin psihoterapie. S-au încercat și unele tratamente chirurgicale constînd în secționarea ramurei externe, spinale a perechii a XI-a, singură sau în asociere cu secționarea primelor trei rădăcini motorii cervicale. Sînt comunicate rezultate bune prin producerea de leziuni în nucleii talamici.

5.6. HEMIBALISMUL

Este o mișcare involuntară ce interesează o jumătate de corp, asemănătoare mișcării coreice, de care se diferențiază printr-o mare amplitudine și violență, antrenînd mișcări de aruncare a membrelor.

În marea majoritate a cazurilor, hemibalismul este consecința unor leziuni distructive ale nucleului subtalamic (corpul lui Luys) contralateral. În unele cazuri pot apare în urma lezării conexiunilor sale, iar în cîteva cazuri a fost descris în legătură cu leziuni (metastaze) ale putamenului sau scoarței cerebrale, nucleul subtalamic fiind intact.

De obicei, leziunile nucleului subtalamic responsabile de apariția hemibalismului sînt de origine vasculară, hemoragii, rareori ramolisme, însă au fost constatate și leziuni inflamatorii sau tumori, în special metastaze.

Hemibalismul survine de regulă la o vîrstă avansată și nu există diferențe semnificative în ceea ce privește incidența pe sexe. În mod

obișnuit, manifestările apar brusc chiar și în cazurile la care leziunile nu sînt de origine vasculară, interesînd membrele unui hemicorp și în mai mică măsură fața. Ocazional mișcările involuntare pot fi localizate la o singură extremitate. Într-o bună parte a cazurilor sînt prezente tulburări psihice de tip confuziv sau demential. Violența și amplitudinea mișcărilor împiedică orice activitate și moartea survine, de obicei, după puține zile sau săptămîni de la debut prin complicații pulmonare sau cardiace. Sînt menționate totuși supraviețuiri de 1—2 ani și chiar posibilitatea de remisiune completă.

Nu se cunoaște vreun tratament medicamentos eficient. Se citează dispariția mișcărilor în urma talamotomiei ventro-laterale.

6. ALTE BOLI EREDO-DEGENERATIVE CU AFECTARE PREPONDERENTĂ A CREIERULUI

6.1. DEMENȚELE PRESENILE (PICK, ALZHEIMER)

Descrise de Pick și Alzheimer, se caracterizează prin demență progresivă și tulburări de vorbire, expresie a unor leziuni degenerative extinse ale creierului. Asemănătoare în privința simptomatologiei clinice, ele nu pot fi diferențiate decît pe baza examenului histopatologic. Ambele afecțiuni se întîlnesc destul de rar. Numeroși autori menționează o incidență familială. Femeile sînt mai frecvent afectate decît bărbații.

Anatomie patologică. Macroscopic, ambele afecțiuni se caracterizează printr-o importantă atrofie a scoarței cerebrale. În boala Pick, atrofia interesează în mod obișnuit lobul frontal și temporal, în rare cazuri extinzîndu-se la lobul parietal. Scoarța motorie și senzitivă, ca și prima circumvoluțiune temporală, sînt de obicei respectate. În boala Alzheimer, atrofia este mai difuză, cuprinzînd adesea în totalitate lobul temporal și frontal cu excepția scoarței motorii. *Microscopic*, în boala Pick se constată o rarefacție neuronală difuză, mai ales în straturile superioare ale scoarței. O bună parte din neuronii rămași au un aspect balonizat, iar în substanța cenușie și albă există o proliferare glială. Nucleii cenușii sînt de asemenea frecvent interesați, în special nucleul caudat și putamenul, leziunile globului palid fiind mai puțin frecvente și mai discrete. Uneori locus niger prezintă leziuni severe asociate de obicei cu leziuni ale altor structuri subcorticale. Cu toate acestea simptomatologia parkinsoniană este rareori semnalată.

În boala Alzheimer există o rarefacție neuronală difuză în toate straturile scoarței afectate, cu reacție glială, plăci argentofile și degenerescență neurofibrilară. Modificări se constată și în nucleii cenușii de la bază.

În ambele afecțiuni, leziunile de tip arteriosclerotic sînt fie absente, fie prezente într-un grad redus.

Tablou clinic. Primele manifestări apar de obicei între 50—65 de

ani. Sînt posibile și debuturi mai timpurii (30 ani) sau mai tardive (80 ani): Demența progresivă și tulburările de vorbire reprezintă principalele simptome în amîndouă afecțiunile.

Faza de început este marcată de apariția unei lentori a facultăților intelectuale, vizibilă în diversele sfere de activitate, precum și de deficite mnemonice. Tulburările de vorbire întregesc tabloul fazei de debut, ele constînd în principal în ecolalie și dificultate în înțelegerea limbajului vorbit sau scris. Se mai pot adăuga tulburări din seria apracto-agnozică.

În raport cu tabloul psihic de debut, unii autori descriu două forme clinice:

— *Forma asponstan-achinetică*, în care apatia, asponstaneitatea și mutismul reprezintă principalele manifestări.

— *Forma hiperactivă*, la care tabloul este dominat de o agitație psihomotorie.

Indiferent de modalitatea debutului, în faza terminală tabloul clinic este același: orice activitate intelectuală încetează, bolnavul fiind redus la o existență vegetativă. Apariția unei rigidități generalizate cu facies hipomim și mers lacunar nu este rară în cursul evoluției bolii. Comițialitatea este semnalată în 10% din cazuri.

Evoluția este lent progresivă, avînd în mod obișnuit o durată de 5—10 ani, cu extreme variînd între 1 an și 20 ani. În funcție de rapiditatea evoluției se disting două forme: *forma acută*, ce duce la deces în 2—5 ani de la debut; *forma cronică*, a cărei durată variază între 5—15 ani.

Investigațiile uzuale de laborator nu arată modificări semnificative. Traseele EEG pot evidenția alterații difuze. Pneumoencefalografic, se constată o dilatare a ventriculilor laterali și lărgirea șanțurilor corticale în special la nivelul lobilor frontal și temporal.

Diagnostic diferențial. Diferențierea față de *demențele senile* se bazează pe debutul la o vîrstă mai timpurie. *Tumorile cerebrale* se exclud prin lipsa sindromului de hipertensiune intracraniană și a semnelor de focar clinico-electrice, iar pneumoencefalografia este negativă. Demența din *paralizia generală progresivă* se însoțește de modificări lichidiene ce lipsesc în demențele presenile. Formele evoluînd cu un tablou parkinsonian se diferențiază de *boala Parkinson* prin absența, în principal, a tremurăturii caracteristice cît și prin severitatea tulburărilor de tip demențial. Forma rigidă a *coreei Huntington* survine de obicei la tineri.

Nu există posibilități de influențare terapeutică.

6.2. EPILEPSIA MIOCLONICĂ

Individualizată ca entitate clinică de către Unverricht și Lundborg, se caracterizează printr-un tablou clinic în care se asociază manifestări comițiale, mioclonii, semne neurologice variate și tulburări psihice.

Afecțiunea, eredo-familială, cu apariție în copilărie, se presupune a fi consecința unei tulburări a metabolismului mucopolizaharidelor.

Tabloul anatomopatologic comportă, în unele cazuri, prezența unor

incluziuni intracitoplasmice descrise de Lafora și Glueck (corpusculii Lafora), situate mai ales în neuronii nucleului dințat, nucleilor cenușii de la bază, talamusului și scoarței cerebrale. Au mai fost observate în nervi, mușchii striati, ficat, cord și retină. Se descrie și o atrofie a celulelor piramidale din scoarță și degenerescența fibrelor tangențiale.

După unii autori, cazurile cu corpusculi Lafora ar aparține unei entități aparte de formele ce prezintă numai leziuni degenerative ale neuronilor și care sînt mai benigne, avînd o evoluție mai lungă din care lipsesc tulburările psihice.

Manifestările comițiale constau, de obicei, în crize generalizate convulsive (grand mal), putînd fi uneori și de tipul absenței (petit mal).

Miocloniile pot interesa oricare mușchi al corpului, însă mai frecvent se observă la nivelul membrelor, în special superioare. Pot fi afectați și mușchii feței, faringelui, laringelui, diafragmului și trunchiului. Mișcările sînt rapide și violente, putînd persista în repaus și accentuîndu-se la emoții, eforturi și cu ocazia mișcărilor voluntare sau a modificărilor posturale. În somn dispar. Pot interveni variațiuni spontane în frecvența și intensitatea lor.

În cursul evoluției se pot adăuga diverse *semne neurologice*, mai adesea tulburări de coordonare de tipul ataxiei cerebeloase și mai rar un sindrom parkinsonian sau o simptomatologie de trunchi cerebral.

Tulburările psihice survin, de obicei, la cîțiva ani de la debut și constau în instalarea lentă a unui tablou demential.

Investigațiile paraclinice oferă relații normale cu excepția electroencefalografiei și evidențiază anomalii variate: descărcări de complexe vîrf-undă, adesea de 3 c/sec., polivîrf-undă, concomitent sau nu cu miocloniile. Alterațiile EEG și miocloniile se accentuează prin stimularea luminoasă intermitentă.

Evoluția este lent progresivă ducînd la invalidarea bolnavului spre vîrsta de 20 de ani. Moartea survine prin infecții intercurrente. Se descriu și forme abortive din tabloul cărora lipsesc unele simptome caracteristice ale bolii.

Diagnosticul nu ridică probleme, într-un stadiu avansat al bolii. În faza incipientă se impune diagnosticul diferențial cu *encefalita cu incluzii* și *leucoencefalita sclerozantă subacută*, afecțiuni al căror tablou include mioclonii și tulburări psihice de tip demential. Aceste afecțiuni nu au un caracter familial, miocloniile sînt mai ritmice și nu au rapiditatea și violența celor din epilepsia mioclonică, iar manifestările comițiale sînt rare. În *criza mioclonică bilaterală*, formă a epilepsiei generalizate, mișcările involuntare sînt sporadice, în timp ce în epilepsia mioclonică ele sînt cvasi constante și pot fi provocate prin modificarea posturii. Examenul histopatologic nu evidențiază, în criza mioclonică, leziuni de tipul celor constatate în epilepsia mioclonică.

Tratamentul anticonvulsivant poate influența manifestările comițiale, în timp ce restul tulburărilor nu beneficiază de o terapie eficientă.

6.3. DEGENERESCENTA CEREBRALA INFANTILA (ALPER)

Boala debutează în prima copilărie prin crize convulsive, deficite motorii, ambliopie, hipoacuzie, tulburări psihice, ce se accentuează progresiv ducând la moarte înaintea vârstei școlare.

Anatomopatologic se evidențiază o masivă rarefacție neuronală și glială în toate straturile scoarței cerebrale, cu relativa respectare a substanței albe. Leziuni similare pot fi constatate și în nucleii cenușii de la bază și cerebel.

Unii autori contestă realitatea acestei entități considerind că modificările patologice sînt consecința anoxiei cerebrale consecutive nașterilor dificile și convulsiilor repetate. Existența însă în unele cazuri, a unei incidențe familiale, sistematizarea leziunilor, absența unor factori nocivi perinatali, pledează în favoarea unui defect metabolic moștenit.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRUDAN, M., *Bolile degenerative ale sistemului nervos*, în *Neurologie*, sub red. Câmpeanu, E., Edit. Did. și Pedag., București, 1974, 321.
2. ALBE-FESSARD, D., *Physiopathologie du Parkinson*, Symp. Merk-Sharp-Dohme, Bruxelles, 1973, 1—20.
3. ALPERS, B. J., *Progressive cerebral degeneration of infancy*, „J. Nerv. and Ment. Dis.”, 130, 442, 1961.
4. BALLANTYNE, J. P. I., *Early and late effects of levopa on the cardiovascular system in parkinsonism*, „J. Neurol. Sci.”, 19, 97, 1973.
5. BOSHES, B., ARBIT, A., *A controlled study of the effect of L-Dopa upon selected cognitive and behavioral functions*, „Trans. Amer. Neuro. Ass.”, 95, 59, 1970.
6. BRODY, J. A., HIRANO, A., SCOTT, R. M., *Recent neuropathological observations in amyotrophic lateral sclerosis and Parkinson-dementia of Guam*, „Neurol.”, 27, 528, 1971.
7. CAMPBELL, A. M. G., CONER, B., NORMAN, R. M., URICH, H., *The rigid form of Huntington's disease*, „J. Neurol. Neurosurg and Psychiat.”, 24, 71, 1961.
8. CÂMPEANU, E., ȘERBAN M., ABRUDAN, M., FRUM, A., *Aspecte fiziopatologice în boala lui Parkinson.*, în Vol. Al XX-lea Congres Național de Neurologie, București, 18—21 Oct. 1978, 25.
9. CARLSSON, A., *Brain monoamines in basal ganglia disease*, în *Current concepts in the treatment of parkinsonism*, Edit. Yahr M. D. Raven Press, N.Y., 133, 1874.
10. CHASON, J. L., LANDERS, J. W., GONZALES, J. E., *Central pontine myelinolysis*, „J. Neurol., Neurosurg and Psychiat.”, 27, 317, 1964.
11. CINCA, I., ȘERBANESCU, AL., *Tratamentul bolii Parkinson și al sindroa-*

melor parkinsonienne, în Vol. Al XX-lea Congres Național de Neurol., București, 18—21 oct. 1978, 7.

12. CONTAMIN, F., ESCOUROLLE, R., NICK, J., MIGNOT, G., *Atrophie palido-nigro-luysiennien. Syndrome akinétique avec palilalie, rigidité oppositionnelle et catatonie*, „Rev. Neurol.“, 124, 2, 107, 1971.

13. COTZIAS, G. C., PAPAVALIOLIS P. S., GELLEN, R., *Modification of parkinsonism chronic treatment with levodopa*, „New. Engl. J. Med.“, 280, 337, 1969.

14. CONSTANTINIDIS, J., *Monoamines et syndromes choréiques*, „Rev. Neurol.“, 127, 1, 65, 1972.

15. CURZON, G., GUMBERT, J., SHARPE D., *Amine métabolites in the cerebro-spinal fluid in Huntington's Chorea*, „J. Neurol. Neurosurg and Psychiat.“, 35, 4, 514, 1972.

16. DELAY, J., BRION, S., ESCOUROLLE, R., *L'opposition anatomo-clinique des maladies de Pick et d'Alzheimer*, „Presse Méd.“, 65, 1515, 1957.

17. DRESSE, A., *Topographie des systèmes catécholaminergiques et tryptaminergiques cérébraux*, „Rev. Neurol.“, 127, 241, 1972.

18. DUVOISIN, R. C., *Hyperkinetic reactions with L-Dopa*, în: *Current concepts in the treatment of parkinsonism*, Edit. Yahr, M.D., Raven Press, N.Y., 203, 1974.

19. DYCK, P. J., LAMBERT, E. H., *Lower motor and primary sensory neuron disease with peroneal muscular atrophy*, „Arch. Neurol.“, 18, 603, 1968.

20. FARIS, A. A., FLECKENSTEIN, L. D., *Subacute necrotizing encephalomyelopathy*, „J. Neurol. Neurosurg and Psychiat.“, 33, 667, 1970.

21. FELTZ, P., *Contribution à la recherche du rôle synaptique de la dopamine striatale*, Thèse doct. Univ. Paris, VI, 1975.

22. FILION, H., LAMARRE, Y., CORDEAU, J. P., *Neuronal discharges of the ventro-lateral nucleus of the thalamus during sleep and wakefulness in the cat. II: Evoked activity*, „Exp. Brain Res.“, 12, 499, 1971.

23. FREEMAN, F. R., *Parkinsonism and cardiac arrhythmias*, „Lancet“, 1, 83, 1971.

24. FUXE, K., HOKFELT, T., *Mise en évidence de modifications, par de médicaments d'action centrale, des neurones centraux monoaminergiques, à l'étude histochemique de fluorescence*, „Triangle“, 10, 3, 73, 1971.

25. GROVES, P. M., WILSON, C. J., YOUNG, S. J., REBEC, G. V., *Self-inhibition by dopaminergic neurons*, „Science“, 190, 522, 1975.

26. HARDING, R. M., *Dendro-dendritic synapses including reciprocal synapses in the ventro-lateral nucleus of the monkey thalamus*, „Brain Res.“, 34, 181, 1971.

27. HASSLER, R., *Corrélation entre les médiateurs chimiques (dopamine, sérotonine, acétylcholine et GABA); tonus musculaire et rapidité du mouvement*, „Rev. Neurol.“, 127, 51, 1972.

28. HEWER, R. L., *Study of fatal cases of Friedreich's ataxia*, „Brit. Med. J.“, 3, 649, 1968.

29. JASPER, H. H., BERTRAND, G., *Recording from microelectrode in stereotaxic surgery for Parkinson's disease*, „J. Neurosurg.“, 24, 219, 1966.

30. KEATS, S., *Dystonia musculorum deformans progressiva. Experience with diazepam*, „Dis. Nerv. Syst.“, 24, 624, 1963.

SIRINGOMIELIA

Siringomielia este o afecțiune medulară determinată de prezența în măduva spinării a unor cavități tubulare, localizate periependimar. Cavități similare se dezvoltă mai rar și în bulb, realizând siringobulbia. Localizarea concomitentă medulară și bulbară a cavităților constituie suportul anatomopatologic al siringomielobulbiei.

Anatomopatologic, centromedular se dezvoltă cavități unice sau multiple, localizate în măduva cervicală, dorsală superioară și foarte rar în măduva dorsolombară. Cavitățile ocupă, cu deosebire, comisura cenușie în partea sa retroependimară, însă frecvent cavitățile interesează și elementele medulare învecinate (coarnele anterioare, cordoanele laterale etc.). În mod constant sînt întrerupte căile spino-talamice. Cavitățile siringomielice sînt limitate de un țesut glial fibrilar care cuprinde uneori vase cu pereții hialinizați. Ependimul se poate continua cu pereții cavităților siringomielice. Cavitățile sînt localizate uneori și în bulb, legătura lor fiind directă cu ventriculul IV. Prezența cavităților în protuberanță sau chiar în pedunculii cerebrali este excepțională. Cavitățile pseudosiringomielice de origine tumorală, necrotică sau hemoragică trebuie diferențiate. Simpla hidromielie, cu dilatarea segmentară a măduvei, se caracterizează prin continuitatea ependimului normal reprezentat.

Etiopatogenic, cavitățile siringomielice sînt explicate în mod foarte diferit. Bremer a susținut *teoria disrafiei medulare*. Este vorba despre defecte de dezvoltare embriologică a măduvei spinării în sensul că în partea posterioară a canalului ependimar persistă țesut spongioblastic cu potențial embrionar. Din acesta se poate dezvolta un țesut infiltrativ de glioză care, în anumite condiții (traumatisme) se excavează. Aceste tulburări se înscriu în rîndul defectelor în coalescența marginilor posterioare ale tubului neural primitiv, care generează și alte malformații dintre care amintim spina bifida, sindactilia, cifoscolioza etc. Unele cazuri de siringomielie observate după traumatisme vertebro-medulare au impus *teoria traumatică*. Modificările vasculare intramedulare posttraumatice ar fi responsabile, după această ipoteză, de apariția cavităților periependimare. Și *teoria tumorală* a fost susținută, fiind explicată prin escavarea tumorilor gliale intramedulare cu evoluție lentă. *Teoria infecțioasă* a fost fundamentată, fiind considerată ca o mielită cavitată. Inoculînd virus neurotrop la vulpe, Levaditi a obținut un tablou de siringomielie.

În anul 1965, W. J. Gardner a emis o nouă teorie asupra patogeniei siringomieliei. După acesta, principala cauză ar fi datorată tulburărilor în circulația lichidului cefalorahidian care nu poate trece din ventriculul IV spre spațiile subarahnoidiene, deoarece sînt obstruate gaura lui Magendie și găurile lui Luschka. Se creează în acest fel o stare tensională intraventriculară care se extinde și la canalul ependimar, unde realizează o hidromielie. Mac Laurin și colab. au demonstrat, injectînd kaolin în cisterna mare, că hidrocefalia, care se dezvoltă, generează și o hidromielie. Dacă tensiunea lichidiană depășește o anumită limită se realizează, prin disecția măduvei sau bulbului, cavități periependimare. Între aceste cavități și canalul ependimar există o legătură pe care W. J. Gardner a testat-o atît cu ajutorul roșului de carmin sau lipiodolului, injectate intraventricular, cît și prin injectarea roșului de carmin în cavitățile siringomielice și trecerea acestuia în circulația lichidiană prin simplă presiune manuală asupra măduvei. Realitatea existenței comunicării dintre cavitățile siringomielice și canalul ependimar este susținută și de către Wetzberg și Ellertson cu ajutorul mielografiei gazoase. Acești autori au demonstrat modificarea calibrului medular la același bolnav, în funcție de poziția sa. Vizualizarea dilatării medulare, urmată de un aspect „atrofic”, după manevrări poziționale, s-ar explica prin „golirea” cavității siringomielice. Examenul lichidului cefalorahidian și lichidului intracavitar arată identitatea acestora, spre deosebire de lichidul extras din cavitățile intramedulare de origine tumorală care conține o cantitate crescută de proteine.

Toate tulburările semnalate mai sus privind circulația lichidiană ar fi determinate de malformații de tip Arnold-Chiari, Dandy-Walker sau simple chiste congenitale, toate realizînd de fapt obstrucții totale sau parțiale ale găurii lui Magendie și găurilor lui Luschka. Reamintim că malformația Arnold-Chiari constă într-o poziție vicioasă a bulbului, care se află parțial în canalul medular cervical, împreună cu amigdalele cerebeloase. Sindromul Arnold-Chiari se asociază, uneori, cu impresiune bazilară, spina bifidă lombo-sacrată sau mielomeningocel și antrenează frecvent o hidrocefalie. Malformația Dandy-Walker se referă la lipsa de perforare a ventriculului IV care are drept urmare o importantă hidrocefalie cu dilatarea ventriculului IV și comprimarea cerebelului.

Se poate afirma că în prezent este în atenție teoria lui W. J. Gardner privind rolul hidrocefaliei și cu deosebire a hidromieliei, în explicarea dezvoltării cavităților siringomielice. Dintre cauzele determinante ale hidrocefaliei, malformația Arnold-Chiari ocupă primul loc. Teoria patogenică asupra siringomieliei prezentată mai sus permite o reorientare terapeutică.

Simptomatologia siringomieliei este determinată de mărimea, localizarea și evoluția cavităților. În debut se înscriu simptome care se instalează lent progresiv, la persoane în vîrstă de 20—40 ani. Dintre acestea semnalăm *anestezia suspendată termo-algezică*, tulburări motorii la nivelul membrelor superioare sau fenomene vegetative la același nivel. În perioada de stare simptomatologia este complexă. Disociația siringomielică a sensibilității descrisă de Charcot constituie simptomul major. Este

abolită sensibilitatea termică și cea dureroasă, mai frecvent în teritoriul de inervație al măduvei cervicale. Sensibilitatea profundă nu este afectată. Rar disociația siringomielică se constată și la nivel dorso-lombar. Cu deosebire la debut, tulburarea de sensibilitate este asimetrică. Caracterul „suspendat” al tulburărilor de sensibilitate termoalgezică este evocator pentru siringomieli. De Seze a insistat asupra durerilor cervicobrahiale și acroparesteziilor observate mai ales în fazele inițiale. Sînt consemnate la membrele superioare uneori *fasciculații musculare* însă acestea nu au niciodată intensitatea celor din scleroza laterală amiotrofică. În schimb, se dezvoltă în membrele superioare un *sindrom Aran-Duchenne* cu atrofia musculaturii tenare, hipotenare și interosoase, care determină o hiperextensie a primelor falange și flexiunea ultimelor două falange. Degetul mare este în același plan cu restul degetelor. *Reflexele* bicipital (C_5), stilo-radial, (C_6), tricipital (C_7) și cubito-pronator (C_8) sînt totdeauna abolite. Dintre *tulburările simpatiche* și *trofice* menționăm tegumentele reci, rugoase și ulceratiile atone. Sînt caracteristice totodată panarițiile nedureroase care, în final, evoluează cu amputații spontane ale unor segmente digitale. *Artropatiile* membrelor superioare sînt nedureroase și se însoțesc de dislocări articulare. În general artropatiile sînt acompaniate de tulburări vasomotorii și numai rar se descriu pusee inflamatorii. *Sistemul osos* este de asemenea afectat. Radiografiile evidențiază la nivelul articulațiilor interfalangiene procese de osteoliză, în timp ce carpenele suferă un proces de osteoporoză apropiat ca aspect de carpita reumatismală. Procese hipertrofice și de osteoliză sînt descrise și la oasele articulației cotului și cele ale umărului.

Simptomele bulbare se manifestă sub formă de tulburări de deglutiție, fonație și respirație, explicate prin lezarea perechilor IX, X și XI a nervilor cranieni care inervează faringele, laringele și vălul palatului. Paralizia hipoglosului este urmată de hemiatrofia evidentă a limbii. Cointeresarea nucleului senzitiv al trigemenului (per. V-a) se exteriorizează, uneori, prin nevralgie trigeminală, alteori prin hemianestezia feței și anestezia corneei. Nistagmusul rotator de tip bulbar este foarte semnificativ. În mod excepțional se citează paralizia nervului motor ocular extern sau paralizii de lateralitate a privirii, simptome care trădează extensiunea protuberanțială a cavităților siringobulbare.

Examenle paraclinice nu oferă relații semnificative. Lichidul cefalorahidian este normal sau, foarte rar, se constată o hiperproteinoză. Malformațiile osoase (impresiune bazilară, platibazie, cifoscolioză, spina bifidă etc.) sînt decelate cu ajutorul radiografiilor simple. Mielografia gazoasă se pare, conform precizărilor de mai sus, că este de un real folos pentru diagnosticul patogenic.

Tratamentul. Clasic se practică radioterapie și decompresiuni medulare prin punționarea cavităților chistice. Acceptînd teoria hidrodinamică în explicarea patogenică a siringomieliei, un mare număr de cazuri beneficiază de intervenții chirurgicale care vizează restabilirea circulației lichidului cefalorahidian. Deoarece nu în toate situațiile malformațiile Arnold-Chiari se asociază cu manifestări siringomielice și nu

toate siringomieliile se însoțesc de elemente ale sindromului Arnold-Chiari, se impune continuarea cercetărilor și o perfectă cunoaștere și selecționare a bolnavilor care pot fi luați în atenție pentru un tratament operator.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GARDNER, W. J., *Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele*, „J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.", 1965, 28, 247—259.
2. LAPLANE, D. et DUCLOS, H., *Syringomyélie*, „Rev. Prat.", 21, 11, 1971.
3. WILIAMS, B., *The distending force in the production of „communicating syringomyelia"*, „Lancet", 1969, 189—193.

MANIFESTĂRI NEUROLOGICE ÎN UNELE BOLI METABOLICE

1. DEGENERESCENTA HEPATO-LENTICULARĂ

(boala lui Wilson; pseudoscleroza Westphal-Stümpell)

Degenerescenta hepato-lenticulară este o boală familială caracterizată printr-o acumulare de cupru în organism, mai ales în ficat și sistemul nervos central. Provocată de o tulburare a metabolismului cuprului, genetic determinată, se manifestă prin semne de afectare a nucleilor cenușii de la bază, la care se asociază o ciroză hepatică, mai mult sau mai puțin evidentă clinic.

În 1912, S. A. K. Wilson descrie sindromul de degenerescentă lenticulară progresivă, la care menționează existența unei necroze cu cavitație a nucleilor lenticulari, însoțită de ciroza ficatului. Anterior Westphal (1884) și Strümpell (1898) raportaseră cazuri la care semnele neurologice erau asociate cu ciroza ficatului, fără să constate însă o distrucție importantă a nucleilor lenticulari. Ei le-au descris sub termenul de pseudoscleroză datorită asemănării clinice cu scleroza multiplă. Examinarea atentă a arătat însă prezența unor modificări histopatologice caracteristice la nivelul nucleilor cenușii. Ulterior, asemenea cazuri au fost considerate degenerescențe hepato-lenticulare, la care modificările degenerative sînt mai puțin severe și evoluția mai lentă decît în cazurile cu cavitație.

Afecțiunea este rară, însă mai frecventă decît se consideră în mod obișnuit. În literatura de specialitate sînt comunicate numeroase cazuri, ele reprezentînd doar o fracțiune a numărului real, întrucît o parte nu au fost raportate, iar în altele nu s-a făcut un diagnostic corect. Interesarea frecventă a doi sau mai mulți membri ai aceleiași familii, l-a făcut pe Wilson să o considere o boală familială. Actualmente se știe că transmiterea este autosomală și recesivă. Indivizii afectați moștenesc gena părinților care, fenotipic normali, sînt heterozigoți pentru alela patologică. Este posibil ca la unii heterozigoți să se găsească o scădere importantă a ceruloplasminei. Frecvența genei anormale fiind mică în ansamblul populației normale ($1/500 - 1/2000$), căsătoriile consanguine favorizează apariția bolii.

1.1. METABOLISMUL CUPRULUI. FIZIOPATOLOGIE

O alimentație echilibrată asigură un aport cotidian de 2,5—5 mg cupru, care este rapid absorbit în proporție de 25—50% și ajunge prin circulația portală în ficat, ce are o mare afinitate pentru cupru. După o administrare intravenoasă de cupru radioactiv Cu^{64} , fixarea hepatică atinge 80% din doza injectată.

În ficat, cuprul este încorporat în cuproproteine. Distrucția sa este diferită: (a) o anumită cantitate este eliminată în bilă; (b) o cantitate mică ajunge în plasmă (fracțiunea neceruloplasmică, 5% din cuprul plasmatic total) unde se găsește fie legată de albumine (cuprul albuminic), fie sub formă liberă (cuprul ionic), ce se elimină secundar prin rinichi (20—30 gama/24 ore); (c) cea mai mare parte (fracțiunea ceruloplasmică, 95% din cuprul plasmatic total, este introdusă în molecula de ceruloplasmină, care este o alfa-2-globulină sintetizată de microsomi hepatocitelor. Ceruloplasmina trece în plasmă însă nu cedează cuprul de care este foarte strâns legată. Ea posedă o activitate oxidazică ceea ce permite dozarea ei. Nivelul normal al ceruloplasminei este de 35 mg % la bărbat și 40 mg % la femeie, limita inferioară a normalului fiind de 20 mg %. La individul normal, cupremia este de 120 gama %. În final, ceruloplasmina pare a fi distrusă în intestin unde eliberează cuprul, scaunul fiind calea principală de eliminare a cuprului.

În boala lui Wilson, anomalia primitivă se găsește la nivelul ficatului. Starzl și colab. au putut verifica, la doi bolnavi, că transplantarea ficatului antrenează dispariția manifestărilor hepatice și extrahepatice ale bolii (remisie de 4 ani și 2 ani). Anomalia genetică responsabilă de producerea bolii ar avea ca expresie biochimică primară o diminuare sau oprire a sintezei ceruloplasminei de către ficat. O cale importantă de eliminare a cuprului este astfel suprimată și ca urmare cantitatea de cupru crește progresiv în organism. El nu poate fi reținut în plasmă din cauza lipsei unui nivel adecvat de ceruloplasmină, acumulându-se în țesuturi și fiind eliminat prin urină în cantități crescute (peste 100 gama în 24 ore). Nivelul cuprului diminuează în plasmă (sub 80 gama %) și scaun. Cuprul se acumulează în principal în ficat unde antrenează leziuni de gravitate crescândă putând merge până la ciroză. Într-o a doua fază, ficatul odată saturat, acumularea are loc în alte organe, în special în sistemul nervos central, corneea și rinichi. Se admite că supraîncărcarea cu cupru este direct responsabilă de leziunile parenchimatoase produse în aceste organe. Acumularea cuprului în parenchimul renal are drept consecință o tubulopatie cu hiperaminoacidurie, fosfaturie și uricozurie consecutivă.

1.2. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Leziunile cerebrale interesează mai ales nucleii lenticulari, fiind uneori vizibile macroscopic și constând în aspecte atroifice sau necroză cu cavitație. Ele depășesc aceste formațiuni interesând de asemenea

scoarța cerebrală, nucleii dințați, scoarța cerebeloasă. Tabloul lezional variază în intensitate. În cazurile cu evoluție rapidă se produce necroză cu cavitație în putamen și globul palid, ulterior și în scoarța cerebrală. În cazurile cu evoluție mai lentă, nucleul lenticular este atrofic fără cavitație. În zonele cu cavitație, se constată dispariția neuronilor și țesutului glial. În ariile atrofice, se remarcă o rarefacție neuronală și alterații degenerative ale neuronilor restanți. Caracteristică este proliferarea glială difuză, formată din astrocite gigante protoplasmatiche (celule gliale Alzheimer).

Leziunile hepatice sînt de intensitate variabilă. Uneori constau într-o moderată steatoză. Alteori se adaugă o fibroză portală și periportală. La un stadiu mai avansat se constituie o ciroză de tip macronodular. Orice ar fi gradul acestor alterații histologice, microscopia electronică permite constatarea aproape constantă a unor importante anomalii mitochondriale. Splina este de obicei mai mare și congestivă.

1.3. TABLOU CLINIC

În marea majoritate a cazurilor, simptomele apar între 10 și 25 de ani. Cu toate că leziunile hepatice ar fi cele mai precoc, ele rămîn latente și primele manifestări clinice sînt de obicei neurologice.

Apariția semnelor neurologice poate fi acută, uneori în legătură cu un traumatism, o naștere sau mai ales în urma unei intervenții chirurgicale sub anestezie. Mai adesea debutul este insidios și progresiv, manifestîndu-se prin fatigabilitate excesivă, nemotivată prin efortul depus, tulburări ale mimicii, mișcări involuntare (tremurături), tulburări psihice (stări de excitație sau de depresie).

Tabloul clinic este puțin evocator, diagnosticul fiind rareori posibil în această fază. Dacă se are totuși în vedere, investigarea în direcția unui inel Kayser-Fleischer poate fi de un real folos, permițînd instituirea unui tratament eficace, în cazul că atingerea hepatică nu este prea severă. În majoritatea cazurilor, diagnosticul se face mai tîrziu, în momentul cînd manifestările neurologice sînt evidente. Ele sînt foarte polimorfe, dominate de tulburări dischinetice, în formele cu evoluție cronică, care survin de obicei la adultul tînăr, și de tulburări de tonus în formele cu evoluție acută sau subacută, ce apar în general mai devreme, la copil sau adolescent; prognosticul lor fiind mai sever.

Tulburările dischinetice se înscriu printre semnele majore ale bolii. La unii bolnavi se constată o veritabilă tremurătură de repaus, de tipul celei parkinsoniene, însă contrar acesteia, se accentuează la menținerea atitudinilor (caracter de fixație) și în cursul mișcărilor pe care le paraliză (caracter intențional). Se evidențiază prin probele indice-nas și indice-indice. Aceste probe arată că mișcările involuntare se efectuează în diferite planuri. Astfel, dacă cerem bolnavului să păstreze o poziție în fața unei ținte, de exemplu la o distanță de cîțiva centimetri în fața nasului, fără a-l atinge, apare o violentă tremurătură de fixație și mai

ales mișcări active de retragere când bolnavul încearcă să-și apropie degetul de țintă. Este așa-numitul spasm opozițional sau „fenomen de recul”. Mișcările involutare sînt net accentuate de emoții și eforturi.

Existența unei componente cerebeloase a tremurăturii din degenerescenta hepato-lenticulară a fost mult discutată. Se admite că în unele cazuri există un element cerebelos, însă în majoritatea lor, el este absent sau pe un plan secundar.

Pot fi observate și alte tipuri de mișcări involuntare: mișcări de tip coreic la nivelul rădăcinii membrilor, mișcări atetozice ale mâinilor, spasme de torsiune.

Tulburările de tonus sînt adesea foarte evidente. Este vorba de o hipertonie difuză, plastică, de tip extrapiramidal, ale cărei caracteristici sînt predominanța axială și extrema variabilitate de la un moment la altul al examinării, cu accentuări la emoții și îndeosebi la efort. În repaus, faciesul este hipomim, cu pleoapele întredeschise, ce clipește rar, și cu un suris permanent, prin hipertonia mușchilor peribucali; numai ochii păstrează o mobilitate normală. Întreaga mimică ia un aspect grimasant, sardonice, la cel mai mic efort sau emoție. În această grimasă, se observă contracția simultană a tuturor mușchilor, fără respectarea sinergiilor obișnuite. Contracția difuzează la mușchii sternocleidomastoidieni, cefei, precum și la mușchii limbii și faringelui, explicînd în parte disartria și disfagia.

Disartria, care este constantă, diferă în funcție de preponderența tulburărilor de tonus sau a dischineziilor. În prima alternativă, vorbirea este rapidă, stinsă, monotona amintind pe aceea a parkinsonienilor. În formele dischinetice, vorbirea este explozivă, sacadată, tremolantă. În anumite cazuri, disartria ajunge la o veritabilă afazie, vorbirea rezumîndu-se la cîteva sunete nearticulate.

Disfagia, mai marcată pentru alimentele solide, este destul de rară și, în general, de apariție mai tardivă.

În ortostațiune, atitudinea este înțepenită și instabilă, membrele inferioare rigide, cu o tendință frecventă la retropulsie, iar mersul este dificil, agravat de deviații ce survin în legătură cu spasme hipertonice (spasme mobile), ducînd la contracții bizare, care la prima vedere pun în discuție organicitatea. Rigiditatea predomină asupra mușchilor feței, gîtului și a celor abdominali, fiind mai puțin exprimată la membre. Variabilitatea sa este remarcabilă și nu este excepțional ca în formele dischinetice să fie înlocuită printr-o hipotonie de fond, adesea dificil de pus în evidență, deoarece este mascată de hipertonia de efort cu spasme opoziționale în toate mișcările voluntare.

Crizele epileptice nu sînt rare, survenind fie în cursul evoluției spontane, fie în timpul tratamentului cu penicilamină și, în acest caz, rolul unei carențe în vitamina B₆ trebuie avut în vedere. Se pot întîlni toate formele de epilepsie: crize generalizate, crize focale și chiar stări de rău epileptic ce pot fi mortale. Traseele EEG, chiar în absența manifestărilor comițiale, pot evidenția alterații paroxistice difuze sau focale.

Rareori se constată semne din seria piramidală, tulburări oculomotorii sau vestibulare.

Tulburările psihice sînt frecvente și uneori inaugurale. Cel mai adesea există o hiperemotivitate cu labilitate afectivă, de obicei asociată cu o deteriorare mintală generalizată, care poate fi importantă în cazurile evaluate. Mai rare sînt stările anxioase sau depresive cu tentativă de suicid și fenomenele psihotice cu halucinații, ce pot conduce la un diagnostic eronat cu consecințe grave.

Atingerea hepatică are o expresie clinică foarte variabilă. În unele cazuri, cu toată existența unor leziuni hepatice, examenul clinic și explorarea funcțională a ficatului sînt normale. Alteori, se constată hepatomegalie și o serie de manifestări clinice și biologice superpozabile unei ciroze comune (icter, ascită, splenomegalie, hemoragie digestivă prin ruptura varicelor esofagiene, hipoalbuminemie, hipergamaglobulinemie, diminuarea factorilor complexului protrombinic).

Inelul lui Kayser-Fleischer se întîlnește destul de constant în stadiul neurologic al bolii. El apare ca și un inel de culoare brun-verzuie dispus la periferia corneei și corespunde unui depozit de granule fine de cupru în membrana lui Descemet. Uneori este vizibil cu ochiul liber dar, de obicei, nu poate fi decelat decît prin examen la lampă cu fantă. Valoarea acestui semn este considerabilă mai ales cînd este precoce și precede apariția semnelor neurologice.

Afectarea renală este obișnuită însă, în general, latentă și fără consecință clinică.

Printre manifestările clinice mai rare se menționează: pigmentația cutanată, artralgiile, posibil secundare unei acțiuni directe a cuprului asupra articulației, leziuni osoase (osteoporoză, osteoliză) care, cel puțin în parte, s-ar putea datora atingerii renale.

Examinări de laborator. În 95% din cazuri, ceruloplasmina este sub 10 mg%, iar într-un număr foarte restrîns (în jur de 5%) este normală. Nu există o explicație satisfăcătoare; se știe totuși că infecțiile și hipersecreția de estrogeni pot stimula sinteza de ceruloplasmină chiar și la bolnavii cu D.H.L. Nivelul scăzut de ceruloplasmină nu este suficient pentru afirmarea diagnosticului de D.H.L., întrucît el este diminuat și la heterozigoți. Pentru a distinge heterozigoții, la care tratamentul este inutil, de homozigoți, care trebuie tratați înaintea semnelor manifeste de boală, este necesară dozarea cuprului hepatic. O diminuare a ceruloplasminei poate fi constatată în toate insuficiențele hepatocelulare (hepatită cronică, ciroză), însă rareori concentrația sa scade sub 10 mg%. Ceruloplasmina poate fi scăzută și în caz de sindrom nefrotic sau gastroenteropatie exudativă.

Dozarea cuprului hepatic se face pe un fragment prelevat prin puncție — biopsie. La bolnavi, valorile sînt crescute, fiind cuprinse între 200—1500 gama/g de țesut uscat. La heterozigoți, creșterea este moderată, concentrația cuprului hepatic fiind cuprinsă între 40 și 200 gama. În cursul afecțiunilor hepatice ce evoluează cu o colostază prelungită (ciroză biliară primitivă), cuprul hepatic poate fi de asemenea crescut.

Cuprul seric este moderat scăzut (60—80 gama %) și este reprezen-

tat de cuprul ionic și cuprul legat de albumine, fracțiunea ceruloplasminică fiind deficitară, ca urmare a concentrației foarte scăzute de ceruloplasmină. Frecvența cu care se găsește o scădere a acidului uric în ser face ca această determinare să capete semnificație.

Cupruria este crescută (200—300 gama/24 ore). Cuprul albuminic, fiind legat de o moleculă mică (greutatea moleculară a albuminelor este mică în comparație cu aceea a ceruloplasminei), poate difuza liber prin membranele capilare în țesuturi. În același mod se explică și creșterea cuprului urinar. Aminoaciduria, fosfaturia și uricozuria par să fie în raport cu acumularea cuprului în celulele tubulare.

Evoluția spontană a bolii are loc fie progresiv, fie în pusee succesive, întrerupte de perioada de staționare. Remisiunile parțiale și exacerbările acute nu sînt cu totul neobișnuite. În lipsa tratamentului, sfîrșitul este aproape totdeauna fatal într-un interval mediu de 4—6 ani. Durata vieții din momentul debutului variază între cîteva săptămîni și mai mulți ani (15—30 ani).

Forme clinice

Forma cronică (pseudoscleroza Westphall-Strumpell). Agravarea este foarte lentă. Survine în mod obișnuit la adultul tînăr, tabloul clinic fiind dominat de tulburările dischinetice. Diagnosticul se face spre vîrsta de 35—40 de ani.

Forma acută sau subacută (boala Wilson propriu-zisă). Această formă este frecventă la copil sau adolescent, avînd un prognostic mai grav. Tulburările de tonus sînt preponderente.

Forma supraacută. Mult mai rară, se caracterizează prin apariția unei anemii hemolitice acute cu icter, fiind vorba de un accident revelator al bolii. Hemoliza este intravasculară, brutală și intensă. Ea este urmată rapid de o insuficiență hepatocelulară gravă cu encefalopatie, evoluția fiind dramatică, ireversibilă. Examenul histopatologic evidențiază leziuni extinse de necroză hepatocitară, cu toate că transaminazele serice sînt moderat crescute. Acest accident este consecința distrucției globulelor roșii de către cuprul ionic eliberat brutal de ficat în plasmă, din motive inexplicabile. El are loc devreme în cursul evoluției bolii, la un stadiu în care, ficatul fiind saturat, cuprul ionic începe să se acumuleze în alte organe în absența, deci, a manifestărilor neurologice. Existența acestei forme demonstrează importanța diagnosticului în stadiul premergător apariției simptomelor neurologice.

Forma abdominală se întîlnește în special la copil; ciroza fiind pe primul plan al tabloului clinic, exprimat prin semne de insuficiență hepatocelulară și/sau hipertensiune portală. Evoluția este severă și adesea mortală, înaintea apariției semnelor neurologice. Posibilitatea unei D.H.L. trebuie avută în vedere în prezența unei ciroze constatate la un bolnav sub 30 de ani.

Mai sînt descrise: *forma psihică*, *forma coreo-atetozică*, *forma cu spasm de torsiune*. Ele scot în evidență polimorfismul bolii și necesitatea evocării acestui diagnostic chiar și în afara formei clasice.

Forma asimptomatică este depistată prin ancheta familială, care se impune a fi sistematică la toți membrii familiei bolnavului. Diagnosticul se bazează pe anomalii biochimice deja menționate.

Diagnostic diferențial. Problemele ridicate de diagnostic diferă în funcție de aspectul clinic. El este evident în cazurile tipice, al căror tablou clinic comportă tulburări de tonus, mișcări involuntare, inel Kayser-Fleischer și afectare hepatică clinic decelabilă.

Formele cronice dischinetice (pseudoscleroză) pot sugera o scleroză în plăci. Existența perioadelor de ameliorare, asocierea la tremurătură a unor semne vestibulare, piramidale sau cerebeloase, nevrită optică, ce caracterizează scleroza în plăci, permit cel mai adesea un diagnostic facil.

Formele acute, al căror tablou este dominat de tulburări de tonus, adesea de tipul rigidității parkinsoniene, pun problema unui diagnostic diferențial cu boala Parkinson juvenilă, fapt ce impune practicarea investigațiilor complementare biochimice. Degenerescenta nigro-striată, boala lui Hallervorden-Spatz constituie doar diagnostice de eliminare. Atetoza dublă are un debut mai precoce și mai puțin evolutiv. Diferențierea de distonia musculară deformantă (spasmul de torsiune) nu se poate face în absența incidenței familiale, inelului pericorneean sau a semnelor de interesare hepatică.

O problemă dificilă pe plan clinic și nosologic este aceea a atingerilor neurologice din unele ciroze newilsoniene. Clinic și chiar anatomic poate exista o mare asemănare între acestea și D.H.L. Cu toate acestea în cirozele newilsoniene, debutul simptomelor este mai tardiv, nu există inel pericorneean, iar ceruloplasmina și cuprul tisular sînt aproape normale.

Și mai dificil este diagnosticul în stadiul premergător apariției simptomelor. El este posibil în familiile bolnavilor cunoscuți și se bazează pe scăderea ceruloplasminei (sub 20 mg%), creșterea excreției urinare a cuprului și dozajul cuprului tisular. Aceste determinări sînt importante deoarece permit instituirea unui tratament precoce ce previne afectarea ficatului și creierului cu dezvoltarea ulterioară a tabloului clinic.

Tratamentul se bazează, în principal, pe acțiunea substanțelor chela-toare. Tratamentul cel mai eficace, ce a schimbat prognosticul bolii este reprezentat de D-penicilamina sau cuprenil (B—B-dimetilcisteina). Acest preparat, derivat de penicilină, se combină cu cuprul ionic, pentru a se elimina apoi prin urină. Posologia sa trebuie să fie suficient de ridicată pentru a antrena o eliminare urinară a cuprului de ordinul a 1000 gama/24 ore. Doza de atac este 1,50—2 g/zi, iar cea de întreținere de 1 g/zi. Tratamentul trebuie urmat un timp indefinit, existînd riscul reapariției simptomelor la întreruperea sa. Penicilamina este uneori rău tolerată. Accidentele hipersensibilizării, în special cutanate (erupții), sînt cele mai frecvente. Se descrie de asemenea posibilitatea inducerii unui sindrom lupic sau a unor crize de epilepsie, adesea ameliorate prin asocierea vitaminei B₆. O supraveghere renală (sindrom nefrotic) și hematologică (leuco-, trombopenie) sînt de asemenea necesare.

Evoluția sub tratament a semnelor neurologice este, în general, favo-

rabilă. Trebuie însă subliniat că în formele aflate într-un stadiu mai avansat de evoluție sau în cele rapid evolutive, debutul tratamentului poate fi marcat de o agravare severă a manifestărilor neurologice (accentuarea hipertoniiei, crize de opistotonus pseudotetanic, tulburări respiratorii și de deglutiție). Aceasta implică o deosebită prudență la începerea tratamentului. În formele neurologice severe, riscul unei agravări imediate impune utilizarea la început a unor doze foarte lent progresive de ceruloplasmînă. Acolo unde accidentele grave, mai ales renale, impun sistarea penicilaminei, se va recurge la alți chelatori, cum este dietilditiocarbamatul de sodiu, cu care s-au obținut câteva rezultate promițătoare dar și eșecuri. Din acest motiv, mai recent, Walshe a propus utilizarea cloribratului de trietilen-tetramină, folosit cu succes în câteva cazuri. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, rezultatele neurologice ale tratamentului cu penicilamină pot fi considerate drept satisfăcătoare. Mulți bolnavi își reiau activitatea familială și profesională și uneori remisiunea simptomelor este completă.

Tratamentul cu penicilamină este însă mai puțin eficace asupra evoluției leziunilor hepatice. Ciroza evoluează pe propriul ei cont și bolnavii într-o stare neurologică foarte bună nu sînt la adăpost de riscul unei hematemeze, a unor pusee de ascită sau de encefalopatie portală, ce reprezintă modalități obișnuite de deces ale bolnavilor tratați.

Dificultățile tratamentului în faza neurologică, sau în prezența oricăror alte semne clinice, scot în evidență importanța tratamentului preventiv cu doze mici de penicilamină (0,75 g—1 g/zi) a tuturor homozigoților, ceea ce permite prevenirea cu certitudine a apariției manifestărilor neurologice și hepatice ale bolii. Diagnosticul de D.H.L. obligă la dozarea ceruloplasminei și a cuprului hepatic la toți membrii familiei bolnavului.

2. PARALIZIILE PERIODICE FAMILIALE

Sub această denumire sînt cuprinse câteva afecțiuni familiale cu ereditate dominantă și etiologie necunoscută, caracterizate prin apariția intermitentă a unor accese de paralizie ale musculaturii somatice însoțite de areflexie tendinoasă și lipsă de răspuns la stimularea electrică. Întrucît manifestările se însoțesc de modificări ale nivelului potasiului seric, se deosebesc, în raport cu acestea, trei tipuri de paralizii periodice: 1) tipul hipokaliemic, cel mai frecvent, 2) tipul hiperkaliemic sau adinamia episodică ereditară, 3) tipul normokaliemic, observat mult mai rar.

Anatomopatologic, în stadiile inițiale se remarcă o vacuolizare a mușchilor, ce pare să rezulte atît din cisternele terminale ale reticulului sarcoplasmic, cît și din proliferarea aparatului tubular al „sistemului T”. Tardiv, se pot observa modificări degenerative ale fibrelor musculare.

Paralizia periodică hipokaliemică. Bărbații sînt mai frecvent afectați decît femeile, în proporție de 3 la 1. Primul acces apare de obicei la pu-

bertate. Paralizia este declanșată electiv de către repausul ce urmează unei activități musculare importante și survine mai ales noaptea sau dimineața la trezire. Accesele pot fi induse prin administrarea de insulină, epinefrină, glucoză sau prin ingestia unei mese abundente în hidrați de carbon. Paralizia este flască, avînd o evoluție ascendentă, rareori cu risc respirator, fără tulburări de sensibilitate. Reflexele tendinoase și contracția idiomusculară sînt abolite. În cursul acceselor severe poate interveni o retenție de urină și fecale. Extinderea și importanța paraliziei variază de la un ușor deficit al membrelor pînă la paralizia completă a mușchilor trunchiului și extremităților. Mușchii bulbari și diafragma sînt de obicei respectați. Uneori se poate observa o ptoză palpebrală. Recuperarea se face progresiv, accesul durînd de la cîteva ore la 1—2 zile. Intervalul dintre accese este variabil, putînd ajunge în unele cazuri pînă la un an. Alteori, intervalul este foarte scurt, accesele repetîndu-se de mai multe ori pe zi. Paralizia hipokaliemică se asociază frecvent cu migrena și co-incidenta cu un hipertiroidism este adeseori menționată.

În cursul accesului, kaliemia este scăzută, ajungînd la valori de 3 mEq/l sau mai joase. Potasiul urinar este, de asemenea, scăzut iar cel intramuscular, crescut. În unele cazuri, accesul este precedat de creșterea excreției de aldosteron și de retenție de sodiu. Între accese, kaliemia este normală.

În evoluția ulterioară, frecvența și intensitatea acceselor de paralizie scade pentru ca în cele din urmă să dispară după vîrsta de 40 ani. Prognosticul este în general bun. Foarte rar sfîrșitul poate fi letal, prin paralizie respiratorie în cursul unui acces brutal.

Accesele spontane sau induse pot fi rapid cupate prin ingestia de 7—10 g de clorură de potasiu. Dozele moderate de săruri de potasiu (2—5 g/zi) și spironolactonă (300—400 mg/zi) ar avea o anumită acțiune preventivă, favorizînd retenția potasiului. Cea mai eficientă profilaxie se obține în urma administrării de acetazolamidă în doze de 250—1.000 mg/zi. Ingestia de hidrați de carbon trebuie controlată pentru a se evita excesele, fiind indicată suprimarea lor seara.

Paralizia periodică hiperkaliemică (adinamia episodică ereditară Gamstorp). Acest tip de paralizie periodică familială nu se însoțește de o scădere a potasiului seric în timpul accesului. Manifestările debutează înaintea vîrstei de 10 ani, accesele avînd o durată mai scurtă și extensie mai limitată. Apariția lor după o scurtă perioadă de repaus face posibilă producerea acceselor în cursul zilei. Adeseori sînt menționate prodrome de tip parestezic. Uneori sînt notate fenomene miotonice interesînd pleoapele și limba. Kaliemia și excreția urinară de potasiu sînt crescute în cursul accesului. Aceasta s-ar datora pierderii potasiului din mușchi. Accesele tind să fie precipitate de foame, repaus, frig și de administrarea de KCl. Glucoza, insulina și calciul gluconic le cupează. Acetazolamida, în doze de 250—1.000 mg/zi, reduce numărul de accese sau le abolște cu totul.

Paralizia periodică normokaliemică nu se însoțește de modificări ale potasiului în timpul accesului. Administrarea de sodiu are o influență favorabilă în timp ce potasiul poate provoca accesul.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ENGEL, A. G., LABERT, E. H., ROSEVEAR, J. W., TAUXE, W. N., *Clinical and electromyography studies in a patient with primary hypokalemic periodic paralysis*, „Am. J. Med.“, 38, 626, 1965.
2. HIROKAZU, A., KUCHI, O., *Hepatocerebral degeneration*, Ed. I. N. Kugelmass Charles C. Thomas Publ., Springfield, Illinois, 1968.
3. LAYZER, R. B., LOVELACE, R. E., ROWLAND, L. P., *Hyperkalemic periodic paralysis*, „Arch. Neurol.“, 16, 455, 1967.
4. LEU, M. L., STRICKLAND, G. T., GUTMAN, R. A., *Renal function in Wilson's disease. Response to penicillamine therapy*, „Am. J. Med. Sci.“, 200, 381, 1970.
5. POSKANZER, D. C., KERR, D.N.S., *A third type of periodic paralysis with normokalemia and favorable response to sodium chloride* „Am. J. Med.“, 31, 328, 1961.
6. WALSHE, J. M., *The physiology of copper in man and its relationship to Wilson's disease*, „Brain“, 90, 149, 1967.

BOLILE MUSCULARE

1. DISTROFIILE MUSCULARE PROGRESIVE

Distrofiile musculare progresive rezultă din imposibilitatea menținerii în cursul existenței a structurii diferențiate a fibrelor musculare. Degenerescența unui număr crescând de fibre în sinul fiecărei unități motorii antrenează degradarea valorii funcționale a mușchilor. Modificările aparente ale mușchiului (atrofie sau hipertrofie) depind de reacțiile țesutului interstițial, ce sînt constante, variabile în intensitatea lor, însă totdeauna secundare alterației primitive a fibrelor.

Distrofiile musculare progresive sînt afecțiuni genetic determinate; natura defectului fundamental al informației genetice și mecanismul expresiei sale nefiind încă cunoscute. Pentru prima oară, denumirea de distrofie musculară progresivă apare într-un referat din 1883, aparținînd lui Wilhelm von Erb, la Societatea Cercetătorilor de Științe Naturale din Freiburg. Ea este cuprinsă și în titlul unei monografii aparținînd aceluiași autor, apărută în 1891. Anterior au mai fost descrise distrofii musculare fără să se facă însă o distincție clară între miopatie și neuropatie. Lui Erb îi revine meritul de a fi conturat precis tabloul histopatologic al distrofiei musculare. El a postulat că distrofia musculară progresivă reprezintă o boală unitară cu toate că printre contemporanii lui au existat unii (Duchenne, Leyden, Landouzy, Déjérine) ce deosebeau încă de atunci mai multe forme de distrofii musculare. Distrofiilor musculare progresive le sînt comune unele alterații tipice, deși nu patognomonice, histologice și ultrastructurale, o electromiogramă de tip miogen și o evoluție clinică dominată de deficitul motor și hipotrofia musculară de obicei progresivă.

Actualmente, cu toate caracteristicile lor comune, distrofiile musculare progresive tind să fie considerate ca și entități morbide diferite. Acest fapt nu este suficient subliniat în numeroasele publicații existente, iar termenul de distrofie musculară progresivă este deseori folosit la singular ceea ce creează confuzii. Clasificarea propusă de Federația Mondială de Neurologie, ce are în vedere criterii clinico-genetice și de laborator, distinge următoarele forme: distrofia musculară X-recesivă, distrofia musculară de centură, distrofia musculară facio-scapulo-umerală, distrofia musculară congenitală, distrofii musculare rare.

1.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Macroscopic, mușchii sînt decolorați, cu o nuanță galben-cenușie, ce le dă un aspect de „carne de pește”. Microscopic, leziunile sînt de intensitate inegală conferind tabloului un aspect mozaicat: fibrele atrofici sînt amestecate cu fibre hipertrofice sau cu fibre normale. Este caracteristică înmulțirea nucleilor, care adesea sînt dispuși axial. Sînt frecvente leziunile degenerative: dispariția striatiei transversale, degenerări vacuolare mai ales în formele grave, lipsind uneori în cele cu evoluție mai benignă. Se pot întîlni necroze și imagini de fagocitoză. Fenomenele de regenerare nu sînt rare, observate mai ales în tipul Duchenne (Marinescu).

1.2. TABLOU CLINIC

1.2.1. DISTROFIA MUSCULARĂ X-RECESIVĂ

a. *Tipul Duchenne.* Este tipul cel mai comun. Aproximativ 2/3 din toate cazurile de distrofii musculare aparțin acestui tip. După Morton și Chung, frecvența este de 1 la 3.500 băieți născuți vii. În marea majoritate a cazurilor, boala devine clinic manifestă între 2—6 ani. Uneori deja la sugari se pot constata manifestări nespecifice, cum ar fi o hipotonie generalizată sau întîrzierea dezvoltării motorii, atestînd prezența bolii încă de la naștere sau imediat după, cu mult timp înainte ca deficitul motor să fie recunoscut clinic.

Debutul simptomatologiei se manifestă prin mers legănat, dificultate în urcarea scărilor, căderi frecvente, incapacitate de a se scula fără ajutorul membrilor superioare. Alte semne precoce sînt contractura gastrocnemianului, care constrînge la un mers pe vîrfurile degetelor, și hipertrofia moletului, mai rar a altor mușchi (deltoid, supra- și infraspinos). Afecțiunea simetrică interesează mai întîi mușchii pelvi-femurali și mușchii trunchiului, condiționînd o cifoză dorsală, cu exagerarea lordozei lombare. Trecerea de la poziția culcată la cea verticală se efectuează în etape „prin cătărare”: bolnavul se întoarce în decubit ventral, se așază în genunchi cu corpul sprijinit în mîini, apoi își ridică trunchiul, prin aplicarea succesivă a mîinilor pe glezne, genunchi și coapse. Atingerea centurii scapulare și a rădăcinii membrilor superioare este, de obicei, mai tardivă, fața fiind respectată.

Atrofia musculară și deficitul motor progresează inexorabil, fiind agravate de constituirea atitudinilor vicioase (cifoscolioză dorso-lombară pronunțată, deformare toracică) și retracții tendinoase cu deformări ale plantelor, genunchilor și coatelor.

Reflexele tendinoase normale la debut, diminuează treptat pînă la dispariție, în raport cu gradul atrofiei musculare. Contractia idiomusculară se abolește precoce chiar și la mușchii aparent indemni. Nu se constată

fasciculații, tulburări de sensibilitate sau alte semne neurologice. Între 6—14 ani, bolnavii sînt de obicei incapabili de a se deplasa și, în scurtă vreme, privați total de o existență autonomă. Moartea survine între 14—25 de ani, ocazional mai devreme, prin insuficiență cardiacă sau complicații pulmonare. Majoritatea cazurilor prezintă anomalii ECG evidentiabile de timpuriu și persistînd în tot cursul bolii. Semnificația lor este obscură și nu pare a fi în raport direct cu decompensarea miocardică ce se produce în faza terminală la o mare parte din cazuri. Diferiți autori fac mențiunea unei retardări intelectuale, în 30% a cazurilor. Nu s-a precizat încă dacă deficitul intelectual este determinat genetic sau e produsul psihologic al infirmității fizice. Distrofia Duchenne se transmite după modul recesiv legat de sex.

b. *Tipul Becker*. O variantă genetic și clinic similară, exceptînd cardiomiopatia ce lipsește, urmînd însă un curs mult mai benign, este, în general, raportată ca tipul Becker de distrofie musculară. Este de 5—10 ori mai frecvent decît tipul Duchenne. De obicei, boala devine evidentă în a doua copilărie, uneori în adolescență sau la adultul tînăr. Evoluția este înceată, deplasarea rămînd posibilă pînă spre vîrsta de 20—25 de ani și rareori decesul survine înainte de 35 de ani.

În literatură se fac mențiuni și asupra unei variante recesivautosomale, considerată însă în ultimul timp ca aparținînd tipului centurilor, pentru aceasta pledînd lipsa alterațiilor ECG și nivelul mai scăzut al creatinfosfokinazei (CPK), comparativ cu cel constatat în distrofia Duchenne.

1.2.2. DISTROFIA MUSCULARĂ DE CENTURĂ

Urmează, ca frecvență, tipului precedent, fiind evaluată la 1:16.000 născuți vii. Afectează în egală măsură ambele sexe, manifestîndu-se în general în adolescență sau la adultul tînăr, ocazional și la vîrstă preșcolară. Se caracterizează prin deficitul progresiv și atrofia musculaturii centurilor, ce începe fie la membrele inferioare, fie la cele superioare. Cel mai adesea, ambele centuri sfîrșesc prin a fi compromise. Hipertrofia este rară, iar retracțiile survin tardiv. Evoluția se desfășoară lent, invaliditatea apărînd la 15—20 de ani de la debut.

Evoluția este mai favorabilă în cazurile cu debut scapular decît pelvian, afectarea putînd rămîne mult timp limitată la musculatura membrului superior.

În cîteva cazuri se menționează o afectare limitată (mușchii gîtului, cvadriceps). Se discută dacă aceste cazuri sînt forme fruste de distrofie musculară de centură sau entități morbide de sine stătătoare. Genetic, două entități distincte sînt recunoscute; una transmisă ca și caracter autosomal recesiv, cealaltă ca și caracter autosomal dominant. Cazurile sporadice sînt numeroase.

Cea mai mare parte a bolnavilor au o inteligență normală, iar anomaliiile ECG nu sînt comune acestei forme.

1.2.3. DISTROFIA MUSCULARĂ FACIO-SCAPULO-UMERALĂ (F.S.H.)

Frecvența acestei distrofii este și mai redusă fiind apreciată la 1:20.000 născuți vii în Germania Federală.

Distrofia F.S.H. poate apare la orice vîrstă, mai adesea în adolescență. Ceea ce caracterizează această formă este implicarea mușchilor feței, ce sugerează o dublă paralizie facială. Ridurile și comisurile sînt șterse, mișcările feței reduse, lagoftalmia constantă. Bolnavul nu poate fluiera și pronunța corect labialele, avînd un rîs aparent forțat, (rîs orizontal sau transversal). Buzele se hipertrofiază și proemină, în special cea superioară, realizînd „buza de tapir”. Musculatura oculară propriu-zisă (mușchii globului ocular și ridicătorul pleoapei) nu este atinsă, ceea ce distinge F.S.H. de miopia oculară. Procesul distrofic afectează apoi progresiv musculatura scapulo-umerală, cu diminuarea forței în segmentele proximale ale membrelor superioare. Articulațiile scapulo-umerale se descărnează, brațele se subțiază, marginile spinale ale omoplaților se îndepărtează de peretele toracic (scapulae alatae). În cursul evoluției sînt prinși și mușchii trunchiului. Ca urmare a atrofiei musculaturii toracice și a spatelui, toracele se deformează devenind turtit în sens antero-posterior, sternul se infundă (torace în „pîlnie”). Oblicitatea coastelor se accentuează, baza toracelui se lărgeste și formează un unghi cu regiunea hipocondrilor, realizînd talia de viespe”. De obicei, după o evoluție de cîteva decenii procesul cuprinde, în mai mică măsură, musculatura pelviană și a coapselor. Hipertrofia musculară și retracțiile sînt rare. Este forma cea mai benignă, avînd o evoluție foarte lentă și mult timp compatibilă cu o anumită activitate, durata vieții nefiind scurtată. În cadrul familiilor afectate, unii indivizi prezintă forme atît de fruste încît pot trece neobservate. Transmitia se face după modul autosomal dominant, ambele sexe fiind în egală măsură afectate. Se menționează existența unei forme rare, autosomal recesive, de distrofie F.S.H.

1.2.4. DISTROFIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ

Cuprinde un grup complex de afecțiuni caracterizate, în principal, prin asocierea la un sindrom hipotonic a unui deficit de dezvoltare motilitară. În parte diferențiate în ultima vreme, nu dispun de o sistematizare bine pusă la punct.

a. În *varianta gravă* (tipul Fukuyama; tipul de Lange), tabloul clinic este evident de la naștere, fiind dominat de hipotonie și deficit motor grav, generalizat. Atingerea musculaturii cefalice antrenează tulburări de supt și deglutiție, necesitînd alimentația prin sondă. Tabloul mai cuprinde manifestări convulsive și retracții tendinoase. Decesul în primul an de viață este frecvent, foarte puțini bolnavi ajungînd întrucîtva să se deplaseze și să supraviețuiască primului deceniu. Electromiograma este de tip miogen.

b. *Varianta benignă* (miopatia congenitală benignă Batten—Turner; hipotonia congenitală benignă tip Walton) comportă un tablou clinic destul de șters. La naștere, există o hipotonie ușoară sau cel mult moderată, iar dezvoltarea motorie ulterioară este ceva mai întârziată. Adesea este recunoscută abia la vârsta școlară, copiii atinși întâmpinând unele dificultăți în executarea exercițiilor fizice. Tabloul clinic este lent reversibil sau rămâne staționar, unii bolnavi depășind vârsta de 60 de ani în condițiile unei activități satisfăcătoare.

În ambele variante, ereditatea este autosomal recesivă.

Literatura mai face mențiuni asupra unor forme asociind hipotonia generalizată cu o aminoacidurie selectivă (arginină, lizină, ocitine, cistină) sau cu o oftalmoplegie, ambele reversibile spre vârsta de 3 ani.

1.2.5. DISTROFII MUSCULARE RARE

a. *Tipul distal*. Grupul acestor distrofii nu este omogen. Pe lângă tipul cu debut tardiv între 50 și 60 de ani, observat de Welander în Suedia, se mai menționează unul cu debut în copilărie sau adolescență (Biémond). Tulburările motorii și atroifice încep la mușchii mici ai mîinii sau la grupul antero-extern al gambei și progresează lent spre rădăcinile membrelor. Evoluția, în ansamblu, este benignă. Transmiterea este autosomal dominantă.

Diagnosticul diferențial cu amiotrofia neuronală Charcot—Marie se bazează pe absența tulburărilor de sensibilitate și pe datele biopsiei și electromiografiei, ce arată natura miogenă a atrofiei, iar cu scleroza laterală amiotrofică, pe absența fasciculațiilor și a semnelor piramidale.

b. *Tipul ocular* (Kiloh, Nevin, Cambier). Debută, în general, înaintea vârstei de 30 de ani, uneori de la naștere, și se caracterizează printr-o paralizie oculară foarte lent progresivă, bilaterală, mai mult sau mai puțin simetrică. Ridicătorul pleoapei este de obicei primul atins, determinînd o ptoză bilaterală, ce este însoțită sau urmată de prinderea mușchilor extrinseci ai globului ocular, rezultînd strabisme variabile. Mai târziu, adesea după lungi remisiuni, globii oculari ajung complet imobili, ușor divergenți. Evoluția este atît de lentă încît bolnavii nu acuză de obicei diplopie, cu tot strabismul pe care îl prezintă. Musculatura intrinsecă este totdeauna respectată. Pot fi interesați și alți mușchi ai feței, mai ales orbicularul pleoapelor și chiar masticatorii și, mai rar, mușchii sternocleidomastoidieni, faringieni și ai centurilor scapulare. Prognosticul este, în general, benign. Tabloul clinic corespunde celui de oftalmoplegie nucleară progresivă, atribuit degenerescenței nucleilor de origine a oculomotorilor, de care se diferențiază prin examenul electromiografic și biopsia musculară ce evidențiază natura miogendistrofică a bolii.

Testul la prostigmină (tensilon), precum și examenul electromiografic permit diferențierea de miastenia oculară.

c. *Tipul oculo-faringian* (Victor). Manifestările apar de obicei după vârsta de 30 de ani, caracterizîndu-se printr-o oftalmoplegie externă, lent

progresivă, la care se asociază disfagia. Examenul electromiografic și biopsia musculară atestă originea miogendistrofică a afecțiunii. Ereditatea este autosomal dominantă.

1.3. EXAMINĂRI PARACLINICE

Creatinuria și scăderea creatininuriei fiziologice este un fapt de observație constatată în D.M.P., fiind prima modificare biochimică descrisă. Creatinuria este absentă la adultul normal, în urină găsindu-se creatinină, catabolitul normal al creatinei. În D.M.P., creatinuria poate atinge valori considerabile, asistând în schimb, la o scădere apreciabilă a eliminării de creatinină. Această tulburare de metabolism a creatinei este nespecifică, ea găsindu-se și în amiotrofiile neurogene și polimiozite. Se consideră ca și un simplu indicator al diminuării masei musculare funcționale, ce nu poate fixa creatina sintetizată de ficat, rinichi și pancreas.

Creșterea unor enzime serice de origine sarcoplasmică (aldolaza, creatinfosfokinaza, lacticdehidrogenaza, transaminaza) este mult mai specifică, ele nefiind semnificativ modificate în amiotrofiile neurogene. Valorile enzimatică sînt maxime în faza precoce a D.M.P., scăzînd apoi paralel cu progresarea atrofiei musculare. Cele mai mari creșteri se constată în tipul Duchenne, fiind discrete în tipul FSH și absente în tipul ocular. Mecanismul creșterii enzimelor menționate este atribuit unei tulburări de permeabilitate a membranei musculare ce permite ieșirea lor din mușchi, fapt atestat și de scăderea acestora în mușchiul distrofic.

La examenul electric al mușchilor se obțin modificări cantitative (hipoexcitabilitate faradică și galvanică), paralele cu gradul atrofiei. Nu se constată reacție de degenerescență. Examenul electromiografic evidențiază o degradare a potențialului unității motorii; în cursul contracției voluntare se observă potențiale frecvente de mică amplitudine și scurtă durată. Incidența undelor polifazice este crescută.

1.4. PATOGENEZA

Ipotezele situînd patogenеза D.M.P. în afara sistemului muscular (endocrină, vegetativă, carență polivitaminică etc.) au fost abandonate. În prezent există suficiente date ce permit să se afirme că D.M.P. este o boală primitiv musculară. Trei ipoteze au fost avansate.

Ipoteza vasculară susține o tulburare oxidativă în metabolismul catecolaminelor, avînd drept consecință o ischemie cronică responsabilă de leziunile distrofice musculare. Această ipoteză este contestată de numeroase cercetări între care, studiul microcirculației musculare și absența unor astfel de leziuni în afecțiuni ce evoluează cu tulburări ale metabolismului catecolaminelor (feocromocitom), nu sînt singulare.

Ipoteza neurogenă aduce în discuție o condiționare a procesului distrofic de leziuni degenerative discrete ale neuronilor motori din coar-

nele anterioare, fapt ce nu a putut fi demonstrat de cercetările histopatologice.

Ipoteza miogenă atribuie leziunile degenerative unor deficiențe enzimatice sau unei leziuni moleculare ale proteinelor structurale musculare și mai recent unui defect de membrană.

1.5. TRATAMENT

Tabloul oferit de terapia D.M.P. nu este prea incurajator. S-au încercat pînă în prezent multiple preparate bazate pe considerente fiziopatologice sau experimentale, fără a se obține rezultatele scontate. Vechiul tratament cu glicocol (15—30 g zilnic, injectabil sau per os) ar avea un efect favorabil asupra metabolismului creatinei. Vitamina E (3—6 drajeuri pe zi) ar influența tulburările de permeabilitate ale membranei musculare. Se mai asociază în mod curent fosfobion (1—3 f/zi), vitamina B₁₂ (500 gamma/zi), anabolizanti (naposim, madiol).

În ultimii ani, sînt comunicate unele rezultate, ce-i drept tranzitorii, prin utilizarea aminoacizilor (acid glutamic, cisteină, asparagină) și a compușilor fosforici macroergici; acidul uridin-5-5 trifosforic-uteplex (UTP), complexul nucleotido-nucleozidic laevadosin, fosfocreatina, al căror efect favorabil s-ar datora unei ameliorări a circulației metabolice a mușchiului. Imobilizarea la pat agravează tabloul clinic. Este indicată neapărat o activitate fizică adecvată stării bolnavului fără a-l obosi, pentru a evita timp cît mai îndelungat apariția retracțiilor tendinoase. De folos sînt masajele cît și alte procedee fizioterapice, ca băile calde și galvanizările.

2. MIOTONIILE

Cuprind un grup de afecțiuni caracterizate prin prezența fenomenului miotonic, ce constă într-o lentoare a relaxării mușchiului după o contracție voluntară și care se acompaniază de o activitate electrică musculară repetitivă. Favorizat de frig, emoții și eforturi, fenomenul miotonic se ameliorează pînă la dispariție prin repetarea contracției voluntare (fenomenul de încălzire „warm-up“).

În cadrul miotoniilor sînt cuprinse următoarele forme clinicogenetice:

Distrofia miotonică Steinert, afecțiune eredo-familială, cu transmitere autosomal dominantă.

Miotonia congenitală Thomsen, afecțiune eredo-familială, cu transmitere autosomal dominantă, uneori autosomal recesivă.

Paramiotonia congenitală Eulenburg, autosomal dominantă.

2.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

În distrofia miotonică, leziunile histopatologice se pot suprapune întru totul cu cele din distrofiile musculare progresive. Caracteristice prin frecvența lor, fără a fi patognomonice, sînt două aspecte (întîlnite și în paramiotonie): inelele striate și masele sarcoplasmice. Inelele striate sînt formate din miofibrile, ce, pierzîndu-și orientarea normală longitudinală, se dispun circular, înconjurînd un mînunchi de fibre dispuse longitudinal. Masele sarcoplasmice sînt regiuni lipsite de fibrile, situate mai adesea la periferia fibrei, mărginite în afară de sarcolemă, iar înăuntru de un inel striat. Nucleii, în număr crescut, ocupă o situație anormală, în lanțuri, la centrul fibrei. Proliferarea țesutului conjunctiv este mai discretă decît în D.M.P., uneori lipsind. La nivelul joncțiunii mioneurale, axonii prezintă ramificații anormale, dînd naștere la multiple sinapse.

În miotonia congenitală, substratul morfopatologic constă într-o hipertrofie mai mult sau mai puțin importantă a fibrelor musculare cu tendință la dispunerea centrală a nucleilor.

2.2. TABLOUL CLINIC

2.2.1. DISTROFIA MIOTONICĂ STEINERT

Afecțiunea este relativ frecventă, interesînd mai ales bărbații. Primele manifestări apar la adultul tînăr, existînd însă și posibilitatea unor debuturi mai precoc. Ceea ce caracterizează această formă este asocierea manifestărilor musculare la o constelație de anomalii somatice, în special endocrine, ce conferă afecțiunii o anumită individualitate în cadrul bolilor musculare.

Miotonia este, de obicei, primul semn ce atrage atenția; bolnavul acuzînd adesea o dificultate la pornire în mers dimineata. Alți bolnavi se plîng că nu pot da drumul unor obiecte din mîna imediat după folosirea lor. Cei mai mulți remarcă atenuarea dificultății prin repetarea activității. Intensitatea blocajului miotonic variază de la un bolnav la altul și chiar la același bolnav, pe parcursul mai multor zile.

Examenul clinic evidențiază prezența fenomenului miotonic mai ales la nivelul flexorilor degetelor, masticatorilor, orbicularilor pleoapelor, oculomotorilor. Astfel, dacă cerem bolnavului să-și strîngă cu putere degetele în pumn și apoi să le desfacă brusc, el va executa ultima comandă cu dificultate și întîrziere. De asemenea, dacă strînge maxilarele sau închide pleoapele cu putere nu poate efectua mișcarea inversă decît cu mare greutate. La coborîrea rapidă a privirii, după o scurtă perioadă de privire în sus, pleoapa superioară rămîne în urmă, permițînd vizualizarea scleroticiei și denotînd implicarea miotonică a ridicătorului pleoapei superioare („miotonic lid lag“). Fixitatea privirii și diplopia tranzitorie indică interesarea oculomotorilor.

Cu toate că fenomenul miotonic tipic diminuează pînă la dispariție prin repetarea mișcării, există uneori, în astfel de condiții, și posibilitatea unei agravări, reprezentînd așa-numita „miotonie paradoxală”.

Reacția miotonică mecanică, evidențiabilă prin percuția mușchilor, este o contracție anormal de prelungită a mușchiului percutat. Ea se observă îndeosebi la nivelul eminentei tenare, limbii și extensorilor mîinii. La percuția eminentei tenare apare o adducție prelungită a policelui, iar percuția extensorilor mîinii, lîngă articulația cotului cu antebrațul sprijinit, determină extensia tonică a mîinii. Percuția orizontală a limbii produce o contracție persistentă a marginilor ei.

Deficitul motor este întotdeauna asociat cu *atrofii musculare* și niciodată cu hipertrofii. Cei mai afectați sînt mușchii distali ai membrelor (antebrațelor, antero-externi ai gambei); mușchii feței (ridicătorul pleoapei, orbicularul pleoapelor, masticatorii); mușchii gîtului (coarda sternocleidomastoidienilor se șterge precoce). Atingerea mușchilor faringieni și laringieni antrenează o vorbire monotona disartrică.

Pe măsură ce boala evoluează, fața bolnavului ia un aspect caracteristic, emaciat și aton, realizînd „masca miotonică” asemănătoare cu faciesul miopatic. Ptoza palpebrală incompletă, gura întredeschisă, atrofia mușchilor feței și gîtului, conferă bolnavului o expresie de teamă. Forța musculară și reflexele tendinoase diminuează pe măsura afectării musculare.

Anomalii somatice extramusculare. Calviția frontală este obișnuită, mai ales la bărbați, probabil în legătură cu hiperostoza frontală, iar la ambele sexe există o mare incidență a cataractei, ce poate fi constatată de timpuriu. Anomaliile endocrine includ atrofia testiculară, cu tulburări de potență, fără modificare notabilă a caracterelor sexuale secundare, tulburări menstruale cu sterilitate și un discret hiperinsulinism. S-au mai semnalat hipofuncții tiroidiene și hipofizare. Există o asemănare cu tipul Duchenne de distrofie musculară, dată fiind prezența unei cardiomiopatii și a retardării mintale. Interesarea cardiacă se manifestă mai ales prin tulburări de ritm și de conducere atrioventriculară. Spre deosebire de distrofia Duchenne, gradul deficitului mintal este proporțional cu severitatea afectării musculare, putînd merge pînă la demență. La unii bolnavi sînt prezente tulburări de tranzit digestiv (încetinirea peristaltismului esofagian și gastric, diaree sau constipație) în legătură cu dilatații esofagiene și megacolon, ceea ce atestă o implicare și a musculaturii netede.

Evoluția bolii este lent progresivă, majoritatea bolnavilor ajungînd infirmi înaintea vîrstei de 50 ani. Sucombă, de obicei, prin afecțiuni intercurrente.

2.2.2. MIOTONIA CONGENITALĂ THOMSEN

Este o afecțiune rară, evidențiindu-se de obicei în adolescență (variantea recesivă). Uneori boala este manifestă de la naștere, miotonia limbii determinînd dificultăți de supt (variantea dominantă).

Elementul fundamental al bolii Thomsen este miotonia cu caracterele clinice descrise la boala Steinert, fiind însă mai generalizată. Ea se asociază cu o hipertrofie musculară în general difuză, ce dă bolnavului un aspect athletic, herculean. Este vorba de o hipertrofie adevărată a fibrelor musculare, compatibilă cu activitățile fizice curente ce sînt în general conservate.

Mușchii faringieni și laringieni sînt de regulă respectați și nu se constată tulburări psihice, endocrine sau viscerale. Evoluția este foarte lentă, fără consecințe vitale.

În varianta dominantă, care este congenitală, fenomenul miotonic nu este generalizat fiind limitat la cîteva grupe musculare (musculatura distală a membrelor, limbă). Hipertrofia musculară nu este constantă.

În varianta recesivă, manifestările sînt generalizate și mai severe cu oarecare tendință de agravare limitată în timp.

2.2.3. PARAMIOTONIA CONGENITALĂ

Este o afecțiune rară caracterizată prin apariția fenomenelor miotonice după expunere la frig și care cedează la căldură. Sînt afectate în special grupele musculare expuse (fața și mîinile). Miotonia paradoxală este constantă fiind un simptom semnificativ, la care se asociază frecvent paralizii flasce episodice, regionale sau generalizate, ce survin spontan sau în urma expunerii la frig.

2.3. EXAMINĂRI PARACLINICE

Nivelul unor enzime serice — aldolaza, creatinfosfokinaza, glutamic-oxalacetic-transaminaza — prezintă în mod inconstant creșteri moderate. Creatinuria, găsită numai în boala lui Steinert, este valoric mai redusă. În distrofia miotonică, se notează anomalii ale imunoglobulinelor, existînd probe ale unui catabolism excesiv al imunoglobulinei G. Mai recent se face mențiunea unor anomalii ale membranei eritrocitare. La examenul electric se evidențiază reacția galvanotonică: excitația galvanică a mușchilor miotonici provoacă apariția unei contracții ce se menține pe toată durata trecerii curentului și persistă cîteva secunde și după întreruperea lui. Cronaxia mușchilor miotonici este foarte mult prelungită, de 100—200 de ori față de normal.

Pe electromiogramă, un potențial de unități motorii normal este urmat de așa-numita „salvă miotonică”, constituită dintr-o descărcare de potențiale de mare frecvență. Ea survine în urma excitării mecanice sau electrice a mușchiului sau la o mișcare voluntară, pentru ca să dispară după contracții repetate.

2.4. PATOGENEZĂ

Trei ipoteze au fost avansate cu privire la un posibil defect de membrană responsabil de fenomenul miotonic.

1. Ipoteza diminuării permeabilității pentru Cl^- . Experimentele efectuate în miotonia caprei cît și observațiile asupra unor cazuri de miotonie umană permit supoziția unei diminuări a permeabilității pentru Cl^- a membranei. Două observații vin în sprijinul acestei ipoteze. Prima (Bryant — 1962) constată apariția manifestărilor miotonice în fibrele musculare ale caprelor normale după abolirea conductanței pentru Cl^- prin substituirea Cl^- cu metilsulfat (anion impermeant) în lichidul de imersie. A doua observație (Bryant și Morales Aguilera — 1971; Rüdell și Seuges — 1972) se referă la agenții chimici care, prin diminuarea permeabilității pentru Cl^- a membranei, pot induce miotonia în fibrele musculare normale (acizii aromatici monocarboxilici; 2, 25 — diazacoolesterol).

Ca rezultat al diminuării permeabilității pentru Cl^- , membrana miotonică va deveni de asemenea hiperexcitabilă în orice situație, conducînd la o creștere a permeabilității pentru sodiu. Adrian și Bryant (1974) consideră înalta permeabilitate pentru Cl^- a fibrelor musculare normale ca și un factor de stabilizare a suprafeței membranei.

Ipoteza permeabilității pentru Cl^- pare plauzibilă pentru miotonia congenitală și miotonia caprei.

2. Ipoteza diminuării critice a depolarizării membranei. Excitabilitatea crescută a membranei poate fi realizată pe mai multe căi. O asemenea cale ar fi reprezentată de o cădere a potențialului de repaus membranar, încît o depolarizare relativ slabă ar fi suficientă pentru a antrena descărcări repetitive la nivelul membranei. Explicarea în acest fel a miotoniei congenitale și a miotoniei caprei nu este posibilă date fiind valorile normale sau crescute ale potențialului de repaus membranar, puiind însă intra în discuție miotonia din paralizia periodică hiperkaliemică.

3. Ipoteza depleției Ca^{++} . În această ipoteză, hiperexcitabilitatea membranei ce induce fenomenul miotonic, este consecința posibilă a lipsei ionilor de calciu. Se știe, de exemplu, că înlăturarea calciului ionizabil prin aplicarea pe mușchi de citrat sau oxalat va declanșa o activitate repetitivă spontană de lungă durată asemănătoare miotoniei. Cu toate acestea nu s-a putut demonstra în miotonie existența unei concentrații scăzute de calciu în ser și în lichidul interstițial. Se poate argumenta prin posibile aberații locale în concentrația de calciu, pe oricare din acest raport, sarcolema în fibrele miotonice nu este încă bine studiată, cercetările privind membrana reticulului sarcoplasmic arată o activitate de pompă normală (Samaha — 1967). Această observație face improbabilă prezența unui defect de membrană generalizat implicînd transportul de calciu. Ipoteza depleției Ca^{++} este pusă la îndoială și de alte cercetări.

Experimentele lui Hofman și colab. (1966) constată persistența activității miotonice în fibrele musculare prelevate de la bolnavi și introduse în soluții cu concentrații normale sau crescute de calciu.

2.5. TRATAMENT

Printre preparatele mai frecvent utilizate în tratamentul miotoniei se înscriu: chinina (2×200 mg/zi); procainamida (4×500 mg/zi); difenilhidantoina (fenitoin) (3×100 mg/zi).

Chinina și procainamida reprezintă cel mai satisfăcător tratament intermitent al miotoniei, limitat însă adeseori de efectele secundare ce apar în urma unei administrări cronice. La cazurile ce necesită o asemenea administrare, fenitoinul reprezintă preparatul de elecție, dat fiind mica incidență a efectelor secundare. El este, de asemenea, indicat la bolnavii cu tulburări de conducere cardiacă, întrucât atât chinina cât și procainamida încetinesc conducerea atrio-ventriculară. Aceste trei preparate ar avea un efect stabilizator asupra membranelor musculare.

În cazurile la care medicația menționată este inefficientă sau limitată de către efectele secundare, administrarea de acetazolamidă (3×125 mg/zi) se dovedește adeseori utilă, ducând la dispariția sau reducerea simptoare a simptomelor. Se menționează, în rare cazuri, ca efecte secundare, deficite motorii tranzitorii și parestezii, mai ales în parami-tonia congenitală. Acetazolamida determină o moderată kaliurie și o ușoară scădere a kaliemiei, la bolnavii ce răspund la tratament. Dat fiind că mi-tonia este accentuată prin administrarea de potasiu, este posibil că ameliorarea miotoniei reflectă moderata modificare a nivelului potasiu-lui seric.

Alte preparate aplicate în tratamentul miotoniei includ: corticoste-roizii, adrenocorticotrofinele și Lioresalul^(R).

Întrucât toate aceste medicații pot antrena efecte secundare reduta-bile, aplicarea lor este justificată numai în cazurile la care mi-tonia in-terferează evident activitatea lor.

3. MIASTENIA

Miastenia gravă pseudo-paralitică sau boala lui Erb-Goldflam este o afecțiune caracterizată printr-un deficit motor ce apare la efort, se agravează prin repetarea lui, ameliorându-se în repaus și mai ales prin medicația anticolinesterazică. Alături de miastenia-boală, afecțiune de etiologie obscură, se întâlnesc miastenii simptomatice legate de etiologii bine precizate: encefalite (mai ales de trunchi cerebral), polimiozite, lu-pus eritematos, carcinomatoză bronșică, S.L.A., hipertiroidism.

Miastenia poate surveni la orice vîrstă, cu maximum de frecvență între 20—30 de ani, femeile fiind mai des afectate între aceste limite de

vîrstă. După 50 de ani apare ceva mai frecvent la bărbați. Boala este cîștigată, fără intervenția unei predispoziții genetice. Debutul aparent al tulburărilor poate coincide cu o infecție, o intoxicație sau un traumatism.

3.1. ANATOMIE PATOLOGICA

Utilizarea unor tehnici adecvate permite evidențierea constantă a unor modificări patologice ale fibrei musculare, dintre care mai importante sînt: infiltrații musculare limfocitare (limforagii), colecții de celule inflamatorii, totdeauna secundare unei necroze; modificări discrete ale fibrei musculare, tumefacție cu păstrarea striatei; atrofie în grupuri a fibrelor musculare, amintind atrofia neurogenă; degradarea structurii fine a plăcilor motorii.

În unele cazuri de miastenienie se constată prezența unor anomalii ale timusului. Frecvența tumorilor sau hiperplaziilor timice notate la miastenici a fost de 15% în cazul verificărilor anatomice și de peste 60% în cazul datelor radiologice. Posibilitatea unei simple coincidențe este astfel exclusă. Tumoarea este un timoepiteliom, asociind, în proporții variabile, o proliferare a timocitelor și celulelor epiteliale. Poate fi benignă, bine incapsulată, sau malignă cu tendință la invadare regională. Modificările anatomopatologice în cazul hiperplaziilor timice constau într-o proliferare patologică a limfocitelor, cu formare de numeroși foliculi germinativi. Asocierea cu o tumoare timică este rară la miastenicul tînr și relativ frecventă la miastenicul adult.

3.2. TABLOU CLINIC

Schematic, deficitul motor nu există în repaus, el apare cu ocazia unei activități susținute sau repetate a mușchiului, avînd un caracter progresiv și putînd duce la o paralizie totală. În realitate poate exista un deficit permanent, un fel de „oboseală de fond“, dar chiar și în asemenea cazuri agravarea la efort și ameliorarea prin repaus rămîn evidente. Tulburările motorii sînt mai puțin exprimate dimineața la trezire și mai accentuate spre sfîrșitul zilei. Sînt interesați cu predilecție anumiți mușchi, mai ales în faza incipientă. Musculatura oculară este cel mai frecvent și mai precoce afectată, existînd chiar forme cu simptomatologie exclusiv oculară. Prinderea mușchilor oculo-motori — cu respectarea musculaturii intrinseci — se traduce prin ptoză asimetrică, defectuos corectată prin ridicarea sprîncenelor, diplopie tranzitorie și variabilă, diferite strabisme. Uneori cu toată diplopie, limitarea mișcărilor oculare este imperceptibilă. Afectarea mușchilor feței se manifestă prin deficitul orbicularului pleoapelor și al buzelor, cu ocluzie defectuoasă a pleoapelor și imposibilitate de a fluiera sau sufla; mimica este inexpressivă. Implicarea mușchilor masticatori, faringieni, laringieni, antrenează

tulburări de masticatie, deglutiție și fonație, vorbirea devenind nazonată, disartrică, din ce în ce mai slabă. Slăbiciunea mușchilor cefei determină căderea înainte a capului. La membre, tulburarea miastenică predomină la nivelul mușchilor proximali, apărind cu ocazia unui efort susținut. Astfel, dacă solicităm bolnavul să ridice membrele superioare la orizontală, după câteva mișcări corecte, amplitudinea mișcării scade progresiv și, în cele din urmă, ajunge abia schițată. Reflexele tendinoase sînt nemodificate și nu se constată tulburări de sensibilitate, sfincteriene sau psihice.

Evoluția miasteniei, imprevizibilă, se face în pusee separate de perioade de remisiune mai mult sau mai puțin totale. Surmenajul, infecțiile, traumatismele, sarcina o agravează. Accidentele respiratorii, determinate de prinderea mușchilor respiratori, reprezintă complicația cea mai redutabilă. Ele survin cu ocazia „crizelor miastenice” (pusee dramatice de paralizii multiple ale mușchilor masticatori, faringo-laringieni, intercostali și a diafragmului), dificil de diferențiat de „crizele colinergice”, determinate de supradozarea medicației anticolinesterazice. În general, prognosticul formelor asociate unei tumori este mai sever decît acela al formelor comune. Riscul accidentelor grave este mai mare în formele extinse, interesînd membrele, precum și în primii ani de evoluție a bolii.

3.3. EXAMINĂRI PARACLINICE

Electroforeza proteinelor serice indică o creștere importantă a gammaglobulinelor. Clasică reacție miastenică Jolly constă într-o epuizare anormal de rapidă a contracțiilor musculare în cursul faradizării.

Electromiograma arată diminuarea progresivă a amplitudinii potențialelor în cursul unui efort. Injectarea de prostigmină (miostin) 1/2 mg, sau Tensilon 10 mg, antrenează o ameliorare clinică și electrică. Dată fiind posibilitatea asocierii unor anomalii timice, se impune explorarea radiologică a lojii timice.

3.4. PATOGENEZA

Efectul bun al medicației anticolinesterazice a sugerat existența unei tulburări de transmisie a acetilcolinei (Ach), realizînd un bloc de transmisie neuro-musculară. Două ipoteze au fost ridicate: diminuarea sensibilității plăcii motorii la Ach eliberată; sinteză deficitară de Ach. Prima ipoteză este admisă de majoritatea autorilor. S-au discutat două mecanisme posibile pentru explicarea ei: (a) un mecanism anatomic, ce atribuie scăderea sensibilității la Ach unor modificări structurale ale terminațiilor nervoase și plăcilor motorii, relevate de microscopia electronică; (b) un mecanism biochimic, ce susține existența unui compus anormal „blocant” al proteinei receptoare a Ach. După unii autori, compusul blocant ar fi colina sau alt catabolit al Ach.

Constatarea unei creșteri notabile a gammaglobulinelor, cât și evidențierea anticorpilor antimuschi, antitimus și antireceptori acetilcolinici au condus la o concepție imunitară asupra miasteniei. Sub acțiunea agenților infecțioși (o deosebită importanță ar avea infecțiile repetate ale căilor respiratorii observate la miastenici), proteina musculară ar deveni antigenică, determinând apariția de autoanticorpi cu acțiune blocantă față de proteina plăcii motorii (mecanism autoimun). În acest proces, intervenția timusului ar fi atestată de nivelele ridicate de anticorpi antimuschi și antitimus găsite constant în miasteniile asociate unei tumori sau în hiperplazii timice. Creșterea este mai puțin constantă și nesemnificativă în miasteniile neînsoțite de anomalii ale timusului.

Ameliorarea unor miastenii prin timectomie — chiar în cazul unui timus morfologic normal — este explicată prin modificarea conflictului imunologic, cu scăderea anticorpilor care intervin, posibil, ca substanțe blocante ale proteinei plăcilor motorii, împiedicând desfășurarea normală a transmisiei neuro-musculare.

În concluzie, legătura cu patogenia timică se poate înscrie în cadrul general al unei patogenii imunitare.

3.5. TRATAMENT

Terapia de bază este reprezentată de prostigmină (miostin) și derivații ei (mytelase, mestinon). Dozele vor fi repartizate ținând cont de durata limitată a acțiunii lor și de riscul supradozării, antrenând criza colinergică, ce ușor poate fi confundată cu criza miastenică.

Miostinul se administrează în injecții zilnice, subcutan sau intramuscular, în doze de 0,5—1,5 mg (1—3 f/zi). Efectul se constată într-o 1/2 oră și durează 2—6 ore, în raport cu intensitatea tulburărilor. Preparatul se administrează și per os, în doze de 15—30 mg (1—2 tb/zi).

Derivații prostigminici sînt mai puțin toxici, acționînd mai lent și mai prelungit. Mytelase se administrează în doze crescînde. Se începe cu 5 mg (1/2 tb/zi), putîndu-se ajunge în formele mijlocii pînă la 30 mg (3 tb/zi), repartizate în 3—4 prize. În formele grave se administrează doze mai mari (60—70 mg), fiind necesară o supraveghere foarte atentă, întrucît riscul crizelor colinergice este sporit. Mestinonul se administrează în doze variînd între 20—120 mg/zi, în formele obișnuite, și în doze sporite (600 mg/zi), în miastenia gravă, impunîndu-se aceleași precauții. Clorura de potasiu și spirolactonele pot fi utilizate ca adjuvante. În ultimii ani sînt comunicate efectele bune ale corticoterapiei și recent se anunță primele rezultate favorabile obținute prin aplicarea unei terapii imunosupresoare, singură sau asociată cu corticoizi.

Criza miastenică impune o terapie energetică, inclusiv asistență respiratorie, posibilă numai în mediu spitalicesc. Pentru diferențierea de criza colinergică se utilizează tensilon, ce are efect de foarte scurtă durată. Ameliorarea manifestărilor indică o criză miastenică, necesitînd o spo-

rire a dozei produsului anticolinesterazic utilizat, în timp ce agravarea lor indică o criză colinergică prin supradozare și impune administrarea urgentă de atropină. Fenomenul este produs prin intensificarea și prelungirea efectelor acetilcolinei, ce nu mai este inactivată de colinesteraza distrusă de prostigmină. Acetilcolina este un activator în special parasimpatic, produce fenomene vagale intense până la șoc. Accidentul se tratează cu atropină, care, prin efectele sale vagolitice, combate șocul.

În privința tratamentului chirurgical, exereza tumorii timice nu influențează întotdeauna tabloul clinic. Dimpotrivă, îndepărtarea unui timus morfologic normal pare să amelioreze prognosticul miasteniilor fără tumori. Se tinde spre o intervenție precoce în miasteniile la tineri.

4. POLIMIOZITELE PRIMITIVE

În 1863, Wagner folosește întâia oară termenul de polimiozită pentru a descrie o afecțiune acută a mușchilor și a tegumentelor. Mai târziu, în 1887, Unverricht adoptă denumirea de dermatomiozită pentru afecțiuni similare. Actualmente este de uz curent de a grupa sub numele de polimiozită cazurile cu leziuni cutanate discrete sau absente, rezervând cel de dermatomiozită cazurilor cu leziuni cutanate importante sau care au debutat prin asemenea manifestări. În fapt, este vorba de o afecțiune cu alură inflamatorie a mușchiului striat și a pielii, la care este posibilă producerea unei necroze fără supurație.

Numeroase observații clinice fac să se presupună că toate tipurile de polimiozită sînt revelatorii pentru un proces autoimun. După Currie și colab. (1971), afecțiunea s-ar datora unei hipersensibilități întârziată, bazată pe un mecanism limfocitar. Autorii au demonstrat că răspunsul antigenic al unui omogenat muscular total era considerabil accentuat în prezența limfocitelor bolnavilor suferind de polimiozită, în raport cu limfocitele provenind de la bolnavi atinși de o altă afecțiune musculară. S-a evidențiat, de asemenea, că limfocitele bolnavilor cu polimiozită activă erau citotoxice pentru o cultură de țesut muscular, fapt ce nu se constată în cazul limfocitelor bolnavilor cu alte afecțiuni musculare.

Faptul că polimiozita pare a se datora unui proces bazat pe un mecanism limfocitar de hipersensibilitate explică de ce leziunile distructive și inflamatorii, observate pe eșantioanele musculare prelevate prin biopsie, se găsesc frecvent în rețelele perivascularare și perifoliculare. Constatarea, în unele cazuri, a unor particule de aparență virală nu denotă obligatoriu o implicare (etiologică) a virusurilor în etiologia afecțiunii. S-ar putea ca prezența unui virus să fie unul din factorii declanșanți ai procesului autoimun, conducînd la manifestarea clinică a bolii.

Fără a fi prea rară, poate surveni la orice vîrstă, cu incidență maximă între 30 și 60 de ani; femeile fiind mai des afectate decît bărbații. Boala nu este eredo-familială, iar intervenția unor factori declanșanți — infecții, traumatisme, manifestări alergice — este semnificativă.

Cu toate acestea, prezența semnelor generale ce însoțesc simptomele musculare i-a determinat pe unii autori să susțină posibilitatea unei etiologii infecțioase, probabil virotice. La adultul trecut de 40 de ani, se constată, în 40—50% din cazuri, mai ales dacă este vorba de o dermatomiozită, o asocieră cu o reticuloză sau cancer (pulmonar, gastric, intestinal, prostătic, ovarian etc.). Semnificația acestei asocieri este obscură, dermatomiozita putând preceda cancerul cu luni sau ani.

4.1. ANATOMIE PATOLOGICĂ

La examenul macroscopic, mușchii apar palizi, gălbui, edemațiați, moi, în cazurile acute, cenușii, duri și retractați, în formele cronice. Modificările histologice constau în diferite grade de tumefacție sau de degenerescență a fibrelor musculare cu o reacție celulară de acompaniament, ce poate lipsi în formele cele mai acute, când fibrele musculare sînt palide, tumefiate, cu pierderea striatiunilor și cu vacuolizare sau necroză parțială. Reacția celulară fie difuză, fie mai ales perivasculară, este formată în majoritate din limfocite, plasmocite și monocite. Se pot observa uneori și polinucleare. Rezultatul final este o scleroză inflamatorie a mușchiului în care țesutul grăos de înlocuire este rareori abundent.

Leziunile cutanate sînt de asemenea frapante, cu atrofia epidermului și degenerescența celulelor stratului bazal. În chorion poate exista o infiltrație celulară densă, cu alterarea colagenului.

4.2. TABLOU CLINIC

Modul de debut, evoluția, durata și gravitatea polimiozitei, în general, sînt atît de variabile, încît se poate spune că fiecare caz prezintă propriul său tablou clinic. O clasificare este cu toate acestea necesară; Nevin propune distingerea a 3 forme: *polimiozita acută*, caracterizată prin manifestări grave și extinse, evoluind rapid în cîteva săptămîni, adesea mortală, se poate totuși vindeca sau trece în cronicitate; *polimiozita sau dermatomiozita subacută*, în care simptomele nete apar în cîteva luni, putînd duce la un sfîrșit letal în 1—2 ani, există posibilitatea unor remisiuni sau a cronicizării; *polimiozita cronică*, cu un debut insidios și evoluție progresivă de 5 pînă la 15 ani, întreruptă de remisiuni și recăderi sau de o stabilizare.

4.2.1. POLIMIOZITA ACUTĂ

Debutul este brusc, fiind marcat de semne generale: febră, cefalee, curbatură, senzație de epuizare și greutate în membre. În cîteva zile, sindromul muscular devine manifest. Bolnavii acuză mialgii, mai ales

la nivelul gambelor și brațelor, accentuate de mișcările active și mobilizările pasive. Deficitul motor poate debuta într-un membru sau segment de membru, însă se generalizează rapid, mai mult sau mai puțin simetric, predominând în extremitatea proximală a membrilor. Adesea sînt prinși mușchii feței, gîtului, limbii, faringelui și laringelui, antrenînd tulburări de masticatie, deglutiție și fonație. Deficitul motor poate varia considerabil de la o oră la alta. Mușchii sînt foarte sensibili la presiune și la palpate, au o consistență mai puțin fermă decît în mod normal. Alteori, din contră, se constată un anumit grad de indurație și o retracție persistentă. Reflexele tendinoase sînt diminuate sau abolite, putînd fi însă păstrate pe lîngă un deficit motor mai puțin marcat. Reflexele cutanate sînt în general conservate. Semnele cutanate constau într-un edem eritematos sau o poichilodermie atrofiantă cu atrofia pielii ce prezintă pigmentații și telangiectazii. Edemul este adesea mai accentuat la rădăcina membrilor, iar la față predomină periorcular. Eritemul poate fi macular sau confluent. Fața este frecvent atinsă precoce, în același timp cu zone întinse ale toracelui și membrilor superioare.

În această formă, fondul febril este rareori absent, putîndu-se constata și manifestări viscerale foarte polimorfe. Tahicardia este frecventă, atingerea miocardului fiind decelatată prin alterarea ECG. S-au mai semnalat manifestări pulmonare, gastrointestinale (ulcerații, hemoragii), renale, retiniene. Investigațiile paraclinice evidențiază o accelerare a VSH, leucocitoză, creșteri importante ale aldolazei, creatinfosfokinazei și transaminazelor G.O.T. și G.P.T. Forma gravă descrisă poate duce la moarte în cîteva zile sau săptămîni existînd totuși posibilitatea unei regresii sau chiar vindecări sub acțiunea corticoterapiei.

4.2.2. POLIMIOZITA SAU DERMATOMIOZITA SUBACUTĂ

O delimitare netă față de forma precedentă este uneori dificilă. În formele subacute, evoluția de ansamblu este mai lentă, apariția manifestărilor mai progresivă, iar semnele generale sau viscerale adeseori lipsesc. Parează se instalează treptat, de obicei la centura pelviană, trecînd apoi la cea scapulară și mușchii gîtului. Frecvent sînt prinși mușchii faringieni, antrenînd tulburări de deglutiție. Mușchii pot avea consistență normală, iar mișcările pasive nu provoacă dureri. Atrofiile sînt mai discrete. Reflexele tendinoase sînt foarte variabile, prezente și chiar vii în unele cazuri, absente în altele. Leziunile cutanate sînt aceleași ca și în forma acută, dar mai puțin importante. Un eritem edematos în bandă la nivelul articulațiilor falangiene, putînd evolua spre atrofie teleangiectazică, este o leziune foarte caracteristică ca și teleangiectaziile bazei unghiilor. În cursul evoluției pot interveni perioade de stagnare sau de remisiune; vindecarea completă fiind rară. În cazurile cu evoluție nefavorabilă, bolnavii sucombă prin insuficiență respiratorie — ca urmare a prinderii mușchilor respiratori — sau printr-o infecție intercurrentă.

4.2.3. POLIMIOZITA CRONICĂ

În această formă, simptomele apar progresiv și se accentuează lent, evoluind pe parcursul mai multor ani până la apariția unui deficit notabil.

Debutul este marcat prin mialgii de intensitate variabilă, redori, senzație de oboseală neobișnuită, la nivelul membrelor sau a unui segment de membru. Acuzele se accentuează progresiv în regiunea inițial interesată și se extind și în alte părți.

În general, se constată o atrofie a cvadricepsilor și a altor mușchi ai centurii pelviene cu diminuarea paralelă a forței. Mai poate exista o moderată afectare a mușchilor extremității cefalice: ușoară ptoză, jenă la deglutiție, care este frecventă, fără a atinge însă intensitatea din formele acute și subacute. Pot surveni interesări a celorlalți mușchi ai capului, gâtului și trunchiului. Reflexele tendinoase sînt în general vii la debut, putînd persista timp îndelungat. Uneori sînt abolite precoce, însă mai adesea se observă o inegalitate a lor. În cazurile cu evoluție foarte lentă, mușchii sînt în totalitate flască și nu apar retracții. În alte cazuri, au o consistență mai fermă și retracția este marcată, interesînd mai ales flexorii membrelor. Simptomele musculare domină uneori tabloul clinic, ce poate fi ușor confundat cu distrofia musculară progresivă, forma centurilor. Semnele cutanate, analoage celor descrise în forma subacută, pot preceda cu 8—10 ani manifestările musculare. Evoluția formei cronice este variabilă. Majoritatea bolnavilor își continuă activitatea timp îndelungat. Alții, din contră, ajung infirmi după o evoluție de circa 5 ani, moartea survenind prin infecții intercurrente (pulmonare) sau prin însuși cursul bolii. Corticoterapia produce uneori ameliorări nete, însă tratamentul trebuie administrat o perioadă mai îndelungată (luni de zile). Electromiograma arată adesea modificări sugestive: potențiale de scurtă durată sau polifazice în cursul contracției, asociate cu fibrilații de repaus. Cînd acest ultim semn lipsește, diferențierea față de o D.M.P. este dificilă.

4.3. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Se cunosc determinări musculare în lupusul eritematos, sindromul Marinescu—Sjögren, periarterita nodoasă și poate că există o relație între aceste afecțiuni zise ale collagenului. Fiecare dintre ele prezintă caractere particulare ce le disting net de grupul polimiozitelor primitive și majoritatea le consideră entități clinice separate. Dificultăți pot interveni în diferențierea poliomiiozitelor cronice de D.M.P.; se pot utiliza următoarele criterii: absența caracterului eredo-familial, tulburările de deglutiție, leziunile cutanate și efectul bun al corticoterapiei în polimiozitele cronice. Polimiozitele primitive trebuie deosebite de polimiozitele secundare, afecțiuni, adeseori supurative, ce apar în cursul infecțiilor

generale (septicemii streptococice, stafilococice, gonococice etc.). Hemoculturile sînt pozitive, iar germenii pot fi evidenți în mușchi și pereții vaselor.

4.4. TRATAMENT

Poziția fiziologică a membrilor trebuie conservată prin toate mijloacele posibile. Rezultatele cele mai promițătoare se obțin cu corticoizi. Se administrează prednison, pînă la 40 mg pe zi, asociat cu potasiu și alcaline, reducînd apoi progresiv doza. Unii recomandă, mai ales în formele acute, asocierea antibioticelor (penicilină, tetraciclină). Efecte favorabile se mai pot obține și prin administrarea de aminofenazonă, fenilbutazonă, salicilat de sodiu, vitamine (C, B₁, B₂, E). Utile se dovedesc și procedeele fizioterapice (unde scurte, raze infraroșii, galvanizări).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ABRUDAN, M., *Distrofiile musculare progresive*, în *Neurologie* (sub red. CĂMPEANU, E.), Edit. Did. și Pedag., București; 1974, 342.
2. ABRUDAN, M., ȘERBAN, M., JAEGER, A., *Histochemic and biochemic diagnostical considerations in progressive muscular dystrophy and polymyositis*, Proc. Filth. Int. Congr. of Histochem and Cytochem, 29 Aug. — 3 Sept. 1976, București, 15.
3. ABRUDAN, M., HICA, L., ȘERBAN, M., OROSZ, C., *Reorientări în tratamentul miasteniei*, în vol. A XV-a Sesiune Științifică a Cadrelor Did. I.M.F. Cluj-Napoca, Dec. 1968.
4. ADRIAN, R. H., BRYANT, S. H., *On the repetitive discharge in myotonic muscle fibres*, „J. Physiol.”, 240, 505, 1974.
5. BLACK, J. T., BHATT, E. P., DEJESUS, P. V., SCHOTLAND, D. L., ROWLAND, L. P., *Diagnostic accuracy of clinical data quantitative electromyography and histochemistry in neuromuscular disease. A study of 105 cases*, „J. Neurol. Sci.”, 21, 59, 1974.
6. BRUNNER, N. G., BERBER, C. L., NAMBA, T., GROB, D., *Corticotropin or corticosteroids in generalized myastenia gravis. Comparative studies and role in management*, „Ann. N.Y. Acad. Sci.”, 274, 577, 1976.
7. BRYANT, S. H., MORALES-AGUILERA, A., *Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibres and the action of monocarboxylic aromatic acids*, „J. Physiol.”, 219, 367, 1971.
8. CURIE, S., WALTON, J. N., *Immunosuppressive therapy in polymyositis*, „J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.”, 34, 447, 1971.
9. DAROFF, R. B., *Chronic progressive external ophthalmoplegie. A critical review*, „Arch. Ophthalm.”, 82, 845, 1969.
10. ENEGEL, W. K., *Nouvelle hypothèse sur la pathogénie de la dystrophie*

MIGRENA

1. DEFINIȚIA

Migrena reprezintă o formă de *cefalee vasculară*, cu etiopatogeneză neprecizată, care se manifestă prin *crize de hemicranie*, precedate, mai des, de tulburări vizuale și însoțite de fotofobie, greață, vărsătură.

2. PREVALENȚA

În general, sînt acceptate valori de 5—10%. Recent s-au constatat cifre mult mai ridicate: 23—29% la femei și 15—20% la bărbați (Waters, W. E. și O'Connor, R. J. — 1975).

Față de întreg cadrul cefaleei, migrena are o prevalență de 15—30%.

3. ETIOLOGIA

Nu se cunosc *factorii determinanți*. Au fost însă individualizați mai mulți *factori de risc*, unii *predispozanți* iar alții *declanșatori*.

3.1. FACTORII PREDISPOZANȚI

Se concretizează în *sex*, *vîrstă*, *ereditate*, *mediu înconjurător*.

3.1.1. SEXUL

Majoritatea datelor statistice atestă *preponderența sexului feminin* (pînă la 70—80%). *Raportul femei/bărbați* se exprimă însă prin cifre foarte diferite: 1,13 : 1 — 4 : 1 (Refsum, S. — 1968).

3.1.2. VIRSTA

De obicei migrena se instalează în copilărie, adolescență sau pînă la vîrsta de 20 ani și, deodată cu climacteriul, ea se reduce ori dispăre; rareori acuzele dureroase debutează după 40 ani.

3.1.3. EREDITATEA

O ridicată incidență familială (pînă la 90%), în unele cercetări (Dalsgaard—Nielsen, T. — 1965) motivează importanța factorului ereditar. Se poate admite că ereditatea determină atît predispoziția cît și constituția migrenoasă.

1. Predispoziția migrenoasă se referă la mecanismul particular al atacului dureros, implicînd succesiunea vasoconstricție-vasodilatație și la scăderea pragului cefalalgic, față de vasodilatație (Dalsgaard—Nielsen, T. — 1955, 1965). Aceste anomalii reflectă un dezechilibru funcțional complex, la care concură sistemele vegetativ, endocrin, vascular și enzimatic (Friedman, P. A. — 1968).

Predispoziția ereditară pare să se transmită mai degrabă după modul autosomal dominant (cu penetranță parțială) decît după modul autosomal recesiv (Wolff, H. G. — 1963). Polimorfismul simptomatologic al migrenei reclamă însă, alături de gena dominantă, participarea altor gene (și a unor factori de mediu). De aceea, ereditatea poligenică a migrenei devine plauzibilă (Refsum, S. — 1968). Transmiterea legată de sexul feminin, indicată uneori, necesită confirmare.

2. Constituția migrenoasă (terenul migrenos) este definită de o anumite personalitate și de relațiile cu epilepsia, alergia și unele tulburări digestive.

a. Personalitatea. Deseori migrena survine la tipul astenic, pe fond de instabilitate neurovegetativă, ambiție excesivă, delicatețe, perfecționism (Graham, J. R. — 1968).

b. Migrena și epilepsia se juxtapun într-un raport controversat, care conține argumente atît pentru unicitate cît și pentru dualitate.

— Unicitatea se sprijină pe caracterul paroxistic și periodic al manifestărilor clinice; se mai adaugă concomitența migrenă-epilepsie la același bolnav și ereditatea încrucișată (Lennox, W. G. — 1946).

— Dualitatea rezidă în deosebirea de modificări electroencefalografice și tratament și în lipsa de semnificație a cifrelor de incidență și de ereditate încrucișată; frecvența migrenei la bolnavi cu epilepsie și a epilepsiei la bolnavi cu migrenă nu diferă de aceea a populației generale (Friedman, A. P. — 1968).

c. Migrena și alergia. Asocierea cu variate sindroame alergice (exemplu, astm bronșic) nu este probată (Schwarz, M. — 1952) dar criza migrenoasă poate fi declanșată de antigeni alimentari (ciocolată, ouă, fragi etc.). Majoritatea datelor din literatură impun rolul factorului alergic (Schadé, H. — 1964).

d. *Migrena și unele tulburări digestive*. Simptome biliare de tip distonic (cu dureri, vărsături bilioase) și modificări de tranzit intestinal, cu caracter colitic, întregesc deseori tabloul clinic al migrenei. Importanța acuzelor veziculare conturează o veritabilă „formă biliară”. Se consideră astăzi că tulburările digestive nu au o valoare cauzală ci reprezintă, împreună cu migrena, consecințe diferite ale aceluiași dezechilibru neurohumoral.

3.1.4. MEDIUL AMBIANT

Îndeosebi cercetările pe gemeni (concordanță redusă) indică insuficiența determinării genetice și sugerează *intervenția adițională a factorilor peristatici* în etiologia migrenei. Mai bine cunoscute sînt *momentele de răspîntie fiziologică și psihologică* din viața individului, care condiționează debutul migrenei: intrarea în școală, pubertatea, admiterea în universitate, începerea activității profesionale, căsătoria etc. (Graham, J. R. — 1968).

3.2. FACTORII DECLANȘATORI

Au fost identificați *factori externi, fiziologici și psihologici* cu potențial declanșator (Graham, J. R. — 1968):

1. **Factorii externi** cuprind: (1) lumină intensă, zgomot, mirosuri; (2) modificări barometrice; (3) anoxie de orice cauză; (4) modificări de temperatură; (5) anumite medicamente și alimente ca nitriți, histamină, dextedrină, reserpină, alcool, nicotină, ciocolată, brînză și alte alimente ce conțin tiramină.

2. **Factorii fiziologici** se materializează în (1) hipoglicemie; (2) insomnie; (3) cicluri menstruale; (4) sincopă; (5) accese de hipertensiune; (6) febră; (7) exercițiu excesiv; (8) deshidratare; (9) reacții alergice.

3. **Factorii psihologici** constau în (1) efort mental prelungit; (2) atenție prelungită și excesivă; (3) anxietate; (4) minie; (5) depresie.

4. PATOGENEZA

În mod firesc, la o etiologie incomplet elucidată (nu se cunosc factorii determinanți), patogeniza rămîne obscură și ipotetică; oricum, se admite că migrena constituie o formă de cefalee vasculară.

În *condiții normale* variații stimuli migrenogeni angajează arterele capului într-o *reacție adecvată*, care comportă vasoconstricție, urmată de vasodilatație fără durere.

Pe *terenul migrenos*, cu labilitate neurovegetativă și coborîrea pra-

gului cefalalgic, pregătit de ereditate și de factorii peristatici, aceiași stimuli declanșatori determină în arterele extremității cefalice un răspuns inadecvat, implicând vasoconstricție excesivă urmată de vasodilatație excesivă și durere.

Cît despre *natura mecanismului*, care comandă anomalia de răspuns vascular în migrenă, se invocă *intervenția inervației arteriale adrenergice* (Marshall, J. — 1974) și/sau *eliberarea locală de catecolamine* — cu creșterea excreției urinare a acidului vanilmandelic (Friedman, A. — 1968).

5. SISTEMATIZAREA CLINICĂ

Vom deosebi, pe de o parte, *migrena propriu-zisă*, iar pe de altă parte, *precursorii și echivalentele de tip migrenos*.

5.1. MIGRENA PROPRIU-ZISĂ

Se exprimă, în esență, prin *atacul (criza de migrenă)*. Într-o clasificare de largă circulație, se separă, pe baza unor trăsături semiologice: *migrena clasică, migrena comună, migrena periodică Horton și migrena complicată* (Friedman, A. și colab. — 1962).

5.1.1. MIGRENA CLASICĂ (MIGRENA „OFTALMICĂ”)

Realizează o *simptomatologie integrală cu ordonare stadială*, care se particularizează prin importanța manifestărilor prodromale, în principal, vizuale (de unde impropria denumire de migrenă „oftalmică”); stadialitatea simptomatologiei clinice corespunde unui *mecanism fiziopatologic fazic*.

5.1.1.1. ASPECTUL CLINIC

Se desfășoară în *patru stadii: precefalalgic (prodromal), cefalalgic, cefalalgic tardiv și postcefalalgic* (Wolff, H. G. — 1963).

1. **Stadiul precefalalgic (prodromal, aura migrenoasă).** Precede cu 2—3 ore apariția cefaleei. Se manifestă, mai ales, prin *tulburări vizuale*: scotom scintilant (linii în zig-zag, lumini colorate, arc de culori strălucitoare), vedere în tunel, hemianopsie homonimă, halucinații elementare hemianopsice, metamorfopsie, excepțional amauroză.

Se mai notează *alte tulburări senzoriale: olfactive* (hiperosmie, perceperea unor mirosuri dezagreabile), *auditive* (surditate sau halucinații),

vestibulare (vertij); *tulburări senzitive*: senzații hemiparestezice (amorteți, furnicături), de partea opusă cefaleei; *tulburări motorii*: hemipareză (de asemenea de partea opusă cefaleei); *tulburări de vorbire*: afazie expresivă sau receptivă; *tulburări de schemă corporală*: sindromul „Alice în țara minunilor” (impresia de modificare integrală ori parțială a corpului în formă și dimensiuni); *tulburări psihice*: incapacitate de concentrare, alterarea memoriei și a judecății, depresie, anxietate; în fine, se adaugă *paloarea tegumentelor*.

2. **Stadiul cefalgic.** Variatele simptome prodromale sînt înlocuite prin cefalee și prin alte semne clinice, de o durată în general restrînsă.

a. *Cefaleea* se instalează rapid, uneori brutal; este, de regulă, unilaterală, pe o jumătate a capului — *hemicranie* — interesînd, de la o criză la alta, în mod constant, aceeași parte, ori, în mod variabil, cînd o parte cînd cealaltă; predomină deseori în *zona supraorbitară* și poate iradia pînă în regiunea cervicală superioară, are un *caracter pulsatil* (prin dilatarea arterei temporale superficiale); se agravează la efort, în poziție declivă și după administrarea de nitriți, nitroglicerină, reserpină; cedează la comprimarea digitală a carotidei și sub medicația vasoconstrictorie (ergotamină, indometacin).

b. *Alte semne clinice.* Cefaleea se însoțește de fotofobie, anorexie, greață, vărsături, senzație de frig, frison, febră, oligurie urmată de poliurie, edem general sau local, hipotensiune ortostatică, insomnie ori hipersomnie, depresie.

c. *Durata stadiului cefalgic* variază de la 2—3 ore pînă la 48—72 ore. De obicei, accesul de migrenă survine dimineata, se accentuează în cursul zilei, diminuează spre seară și dispăre după somnul de noapte.

3. **Stadiul cefalgic tardiv.** O cefalee continuă, surdă și nepulsatilă, poate prelungi timp de cîteva zile simptomele dureroase precedente: în același timp arterele scalpului se tumefiază și sînt sensibile la comprimare.

4. **Stadiul postcefalgic** încheie criza migrenoasă printr-o durere profundă, cu caracter de tensiune, mai exprimată la nivelul regiunii cervico-occipitale.

5.1.1.2. FIZIOPATOLOGIA

Fiecăruia din stadiile migrenei clasice i se atribuie o determinare fiziopatologică proprie.

1. **Stadiul precefalgic (prodromal).** Simptomatologia stadiului precefalgic se datorește unui proces de *vasoconstricție intracraniană* (cerebrală) și *extracraniană*, condiționat probabil de intervenția inervației vasculare adrenergice și/sau de eliberarea locală de catecolamine (vezi patogeneza).

Pentru procesul de vasoconstricție pledează *reducerea debitului circulator cerebral*, la metodele de inhalare și injectare intracarotidiană de ^{133}Xe ; negativitatea explorării angiografice topografiază constricția vas-

culară la *nivel arteriolar* (Marshall, S. — 1974). Astfel, *natura simptomelor* prodromale apare dependentă de *teritoriul* interesat: tulburări vizuale — lobul occipital irigat de artera cerebrală posterioară; hemiparezii și hemipareză — zona senzitivo-motorie tributară arterei sylviene; paloarea tegumentelor — aria arterei carotide externe etc.

2. Stadiul cefalgic nu beneficiază de o explicație fiziopatologică unică. S-au elaborat *trei formule ipotetice: periferică, centrală și eclectică*.

a. *Ipoteza periferică* își asumă o responsabilitate, care a devenit clasică.

Originar, conform ipotezei periferice, durerea migrenoasă rezultă dintr-un *impact mecanic*, reprezentat prin vasodilatație reactivă (probabil cu șuntare arterio-venoasă) extracraniană (arterele temporală și occipitală) dar și intracraniană (îndeosebi artera meningee mijlocie), consecutivă stadiului de vasoconstricție (Wolff, H. G. — 1938). În acest fel se motivează eficiența tartratului de ergotamină, substanță vasoconstrictoare, ce reduce amplitudinea pulsațiilor arteriale, acționând direct pe musculatura vasoparietală (Graham, S. R. și Wolff, H. G. — 1938).

Ulterior, în teoria periferică a fost introdus un *adaus biochimic*, implicând, mai ales, *serotonina* (5-hidroxitriptamina).

În faza cefalgică, se constată, deodată cu augmentarea excreției urinare de acid 5-hidroxiindolacetic, produs de dezintegrare serotoninică (Sicuteri, F. și colab. — 1961), scăderea nivelului plasmatic de serotonină (Curran, A. C. și colab. — 1966; Lance, S. W. și colab. — 1967). Eliberată din sediile sale de stocaj (în special trombocite), serotonina pare să se depună în pereții vaselor, pe care îi sensibilizează față de vasodilatație și pulsații prin intermediul unor *substanțe algogene*: bradikinină, neurokinină, histamină (Sicuteri, F. și colab. — 1965).

Substituind serotonina în receptorii săi vasculari, *substanțele anti-serotoninice* (metisergid maleat = Déséril^(R), Sansert^(R)) dezvoltă un efect antimigrenos (Ramirez Guedez — 1974).

b. *Ipoteza centrală*. Foarte recent, *alterarea metabolismului serotoninei* a fost transpusă de la nivel vascular în *sistemul nervos central*. Reducând vasodilatația la dimensiunea unui factor complementar, se argumentează că atacul migrenos depinde de o *depleție genetic indusă a serotoninei* din creier, ce ocazionalizează o *tulburare de integrare — modulare — inhibiție* a durerii, în trunchiul cerebral (Sicuteri, F. — 1974); întrucât interferează cu metabolismul monoaminelor cerebrale (inclusiv acela al serotoninei), unele substanțe ca reserpina, paraclorofenilalanina (fenclofina), pirogenii cât și unele evenimente fiziologice (emoție, somn, activitate sexuală) ori patologice (febră) pot precipita crizele cefalgice. Din perspectiva acestei teorii, migrena nu este o cefalee vasculară.

Condiționarea centrală a migrenei răspunde nu numai de acuzele cefalgice ci și de celelalte manifestări clinice însoțitoare. Oricum, ea obligă la reconsiderarea efectului pe care-l dezvoltă substanțele anti-serotoninice (Metisergid maleat).

c. *Ipoteza eclectică*. Atât mecanismul periferic cât și mecanismul central se pot alătura, cu egală valoare, într-o ipoteză fiziopatologică integrală (Anthony, M. — 1974).

3. **Stadiul cefalalgic tardiv.** Se admite că serotonina din pereții vaselor contribuie la eliberarea de *prostaglandine și polipeptide vasodilatatoare*, care cauzează o *inflamație sterilă* (prin creșterea permeabilității vasculare și edem perivascular) cu sediu epicranian și meningo-cerebral (Anthony, M. — 1974).

4. **Stadiul postcefalalgic.** Senzația de tensiune dureroasă cervico-occipitală decurge din *contractura mușchilor cefei*, indusă psihic și/sau reflex (cu origine vasculară).

5.1.2. MIGRENA COMUNĂ (MIGRENA ATIPICĂ)

Reprezintă cel mai frecvent tip de migrenă.

5.1.2.1. ASPECTUL CLINIC

Se distinge de migrena clasică printr-o simptomatologie insuficient de expresivă: manifestările prodromale nu apar atât de manifeste iar cefaleea are, obișnuit, o distribuție bilaterală și este mai puțin intensă.

5.1.2.2. FIZIOPATOLOGIA

În mod firesc, tabloul clinic descris reduce importanța factorului vascular; se validează însă relația cu *stress-ul ocupațional*, alți factori *peristatici*, *menstruația*. De aceea, migrena comună este calificată cu sinonimele: „cefalee de simbătă dimineată”, „cefalee de week-end”, „cefalee de relaxare”, „cefalee de luni”, „cefalee de vară”, „cefalee premenstruală” ori „menstruală” (Friedman, A. P. și colab. — 1962).

5.1.3. MIGRENA PERIODICĂ (DE TIP HORTON)

În primele descripții i s-au acordat denumirile de „nevralgie migrenoasă periodică” ori „nevralgie ciliară” (Harris, W. — 1926). La aceeași entitate clinică se referă și termenii de: „nevralgie Harris”, „faciocefalgie autonomă”, „eritromelalgie a capului”, „nevralgie pietroasă” (Bickerstaff, E. R. — 1968). Este însă mai des indicată prin „cefalee histaminică” sau „cefalee Horton”, în literatura noastră, și „cluster headache”, în literatura engleză.

Definirea cefalalgiei histaminice ca *tip de migrenă* se motivează cu antecedente familiale migrenoase, alternanța crizelor de cefalee Horton cu acelea de migrenă și răspuns favorabil la tartratul de ergotamină.

5.1.3.1. ASPECTUL CLINIC

Se evidențiază: *cefalee periorbitală*, unilaterală, cu iradiere hemi-craniană, la care se asociază lăcrimare, congestie conjunctivală și tegumentară, *rinoree*, *transpirații*, *greață*, *vărsătură*, uneori *sindrom Claude Bernard-Horner*.

Simptomele clinice survin în *crize*, grupate în *perioade*, de 2—6 săptămâni până la mai multe luni („cluster headache”; „cefalee în mănunchi”), separate prin intervale libere de 6 luni — mai mulți ani: crizele durează 10 minute — mai multe ore și se repetă zilnic, o dată sau de mai multe ori, de obicei regulat, după același orar (deseori noaptea).

5.1.3.2. FIZIOPATOLOGIA

Migrena periodică s-ar datora unei stări de *hipersensibilitate specifică la histamină*, cu vasodilatație paroxistică consecutivă. *Administrația de histamină bazică* (0,35 mg subcutan) poate declanșa, în condiții patologice, după 15—30 minute, un atac migrenos tipic, pe când, în condiții normale, ea provoacă imediat o cefalee generalizată; *desensibilizarea la histamină* ar constitui o eficientă metodă terapeutică (Horton, B. T. — 1941, 1956).

5.1.4. MIGRENA COMPLICATĂ („MIGRENA ASOCIATĂ”, „MIGRENA ACOMPANIATĂ”)

Constituie un tip de migrenă, care se definește prin *persistența*, mai des, *tranzitorie* (cîteva zile — cîteva luni) și, mai rar, *definitivă* a unor *semne de excitație* (în principal, senzoriale) și/sau de *deficit* (în principal, motorii) deja instalate în stadiul prodromal, în lipsa vreunei cauze anatomice evidente: anevrism, angiom, proces inflamator, tumoare (Bruyn, G. W. — 1968). Oricare din manifestările prodromale pot „complica” atacul de migrenă (tulburări vizuale, tinnitus, vertij, parestezii, oftalmoplegie, hemiplegie, afazie etc.).

Aspectele clinice și fiziopatologice sînt variate. După natura semnelor asociate s-au descris ca *forme clinice* separate: migrena oftalmoplegică, migrena hemiplegică, migrena facioplegică, migrena cu mișcări involuntare, migrena cerebeloasă, migrena disfrenică.

5.1.4.1. MIGRENA OFTALMOPLEGICĂ

Criza cefalalgică este însoțită de *paralizie oculară*. Se incriminează comprimarea nervului motor ocular comun (nervus oculomotorius) fie prin dilatarea arterei cerebrale posterioare (Ehlers H. — 1928) fie a arterei

carotide interne (Friedman, A. P. și colab. — 1961), fie prin angajarea hipocampică, în condiții de edem cerebral unilateral (Harrington, D. O. și Flockes, M. — 1953).

5.1.4.2. MIGRENA HEMIPLEGICĂ

Își întregeste tabloul clinic cu un *deficit motor* pe hemicorpul stâng sau drept (se adaugă afazie). Recunoaște, de regulă, o *determinare ereditară* cu transmitere autosomal dominantă — „migrenă hemiplegică familială”. Caracterul tranzitor (în general de câteva zile) al deficitului motor concordă cu *prelungirea fazei vasoconstrictorii*, prin spasm arterial, la nivelul creierului, iar relațiile normale, furnizate de manometria lichidiană, contrazic *prelungirea fazei vasodilatatorii* cu edem cerebral (Blau, S. și Witty, C. W. M. — 1955). Ambele mecanisme rămân însă posibile (Dalezio, B. J. — 1968).

5.1.4.3. MIGRENA FACIOPLEGICĂ (PROSOPLEGICĂ)

Alături de cefalee survin semne de *paralizie facială*, izolată sau asociată cu paralizia nervilor motori oculari (III, IV, VI). Fiziopatologic ar reprezenta o variantă de „migrenă de arteră bazilară” (Bickerstaff, E. R. — 1961).

5.1.4.4. MIGRENA CU MIȘCĂRI INVOLUNTARE

Se caracterizează prin *mișcări coreice și mioclonii* (cu localizare variată) care completează acuzele dureroase. Li se atribuie o origine subcorticală prin implicarea vasculară a sistemului extrapiramidal.

5.1.4.5. MIGRENA CEREBELOASĂ (HEMICRANIA CEREBELOASĂ)

Completează stadiul cefalalgic cu un *sindrom vertijinos accentuat* — „migrenă vestibulară” ori „migrenă labirintică”. Se explică prin interferarea circulației din trunchiul cerebral, constituind o altă variantă de „migrenă de arteră bazilară” (Bickerstaff, E. R. — 1964).

5.1.4.6. MIGRENA DISFRENICĂ

Comportă importante *tulburări psihice* de acompaniament: stare de confuzie, obnubilare, anxietate, neliniște motorie, halucinații. În determinismul acestei forme de migrenă, *factorul constituțional* deține rolul principal.

5.2. PRECURSORII ȘI ECHIVALENTELE DE TIP MIGRENOS

Se exprimă prin variate sindroame care fie că survin timpuriu, înainte de instalarea manifestărilor cefalalgice — *precursori* — fie că apar tardiv, în locul atacurilor migrenoase — *echivalente*. Se pare că factorii declanșatori își comutează acțiunea de pe sectorul neurovascular cranian pe alt sector al sistemului neurovegetativ.

5.2.1. PRECURSORII

În *antecedentele* bolnavilor cu migrenă se notează uneori, la vârsta copilăriei, în condiții de oboseală, erori alimentare, schimbări meteorologice, *crize dureroase abdominale*, însoțite de *vărsături*. Aceste acuze au fost desemnate cu denumirile de „vărsături ciclice”, „atacuri acidozice”, „atacuri bilioase”; ele conturează în fapt un veritabil tablou de „migrenă abdominală”.

5.2.2. ECHIVALENTELE

La *bolnavii declarați*, atacurile de migrenă clasică sau comună, pot fi, la un moment dat, substituite prin tahicardie paroxistică, crize vertiginose, dureri precordiale, dureri pelviene, pusee de cistită, episoade ciclice de febră, leziuni cutanate recurente, tulburări psihice periodice (Gram, J. R. — 1968).

6. DATELE DE LABORATOR

Migrena nu produce modificări de laborator cu semnificație diagnostică. Au fost evidențiate *hipoglicemie*, *aminoacidurie* și *tulburări în metabolismul apei* (inconstante): la început, *retenție hidrică*, cu oligurie și excreție redusă de corticosteroizi, sodiu, potasiu, iar apoi *spoliere hidrică*, cu poliurie și excreție sporită de corticosteroizi, sodiu, potasiu. S-a mai semnalat creșterea eliminării de catecolamine.

7. ASPECTELE ELECTROENCEFALOGRAFICE

Migrena se exprimă prin *anomalii electroencefalografice spontane și provocate* (la testele de hiperpnee, stimulare farmacodinamică și fotică).

7.1. FRECVENȚA ȘI SEMNIFICAȚIA

În raport de criteriile diagnostice, frecvența alterațiilor bioelectrice variază de la 25% la 75% (Friedman, A. P. — 1968). Concomitența ocazională cu epilepsia cît și prezența unor disritmii nete la subiecții normali subminează importanța acestor alterații. Cercetări recente comparative arată însă că frecvența modificărilor electroencefalografice este *semnificativ mai ridicată* la bolnavii cu migrenă (pînă la 57%) decît la indivizii din lotul de control (29%) (Rowan, J. A. — 1974).

7.2. CARACTERELE DESCRIPTIVE

În ansamblu, se observă o *activitate electrocorticală paroxistică*, asemănătoare cu aceea din epilepsie: vîrfuri, unde ascuțite, complexe vîrf-undă, descărcări ritmice sau aritmice de unde lente.

7.3. DISTRIBUȚIA

Anomaliile bioelectrice se divid în *difuze și localizate*.

1. **Anomaliile difuze** caracterizează *intervalul intercritic*. Ele sînt mai frecvente în migrena cu aură nevizuală lateralizată decît în aceea cu aură vizuală sau fără aură (Hockaday, J. M. și Whitty, C. W. M. — 1969).

Alterările difuze traduc, sub aspect bioelectric, labilitatea neurovegetativă constituțională a bolnavilor migrenosi.

2. **Anomaliile localizate** survin în *atacul de migrenă*, îndeosebi la bolnavii cu aură nevizuală lateralizată, dar și la bolnavii cu aură vizuală sau fără aură (Hockaday, J. M. și Whitty, C. W. M. — 1969).

8. EVOLUȚIA ȘI PROGNOTICUL

Migrena se desfășoară după o *modalitate ciclică*, implicînd variații dependente de diferiți factori.

Atacurile dureroase, cu *debut în copilărie*, pot dispărea la pubertate dar cele instalate la adolescență evoluează de obicei timp îndelungat, repetîndu-se neregulat la intervale de zile, luni sau ani.

În general, *întărirea în vîrstă* reduce frecvența și intensitatea crizelor; deseori, deodată cu menopauza, afecțiunea se stinge iar migrena care, ocazional începe în climacteriu, are o evoluție scurtă (1—2 ani).

9. DIAGNOSTICUL POZITIV

Se referă separat la *migrena „clasică”* și la *celelalte tipuri de migrenă*.

9.1. MIGRENA „CLASICĂ”

Nu suscită dificultăți importante. Diagnosticul se bazează pe antecedente familiale pozitive, debut la vîrsta tînră (încă din copilărie), hemicranie pulsatilă, mai des precedată de tulburări vizuale și însoțită de greață, vărsături, fotofobie, avînd o desfășurare critică și ciclică.

9.2. ALTE FORME DE MIGRENĂ

Prezintă particularități semiologice și evolutive.

1. **Migrena comună** se caracterizează prin absența sindromului prodromal și prin topografia deseori bilaterală a cefaleei.

2. **Migrena periodică Horton** comportă crize cefalalgice cu fenomene vegetative oculo-nazale, ce survin în grup, la intervale variabile.

3. **Migrena complicată** realizează combinația cefalee migrenoasă — semne neurologice focale (paralizie oculară, hemiplegie etc).

10. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Nu atît *migrena clasică* cît *celelalte tipuri de migrenă* impun diferențierea de *sindromul migrenoid*, *arterita temporală*, *sindromul de ganglion sfenopalatin*.

10.1. SINDROMUL MIGRENOID

Diferite cauze intracraniene pot imita oricare din formele de migrenă, realizînd însă o simptomatologie mai puțin tipică.

1. Unele afecțiuni selare și paraselare sînt reprezentate prin tumorile hipofizare, aneurismul de sifon carotidian, meningitele bazale (sifilitică, tuberculoasă), periostita de fisură orbitală superioară.

Inițial se manifestă numai prin cefalee uni- sau bilaterală, de regulă continuă dar cu superpoziții paroxistice. Ulterior se adaugă paralizii oculare și nevralgie trigeminală (oftalmică) secundară. Radiografiile de șa, de fantă sfenoidală și angiografia carotidiană tranșează diagnosticul.

2. **Sindromul Tolosa** constituie o *granulomatoză de sin cavernos*, care se exprimă prin simptome de *migrenă oftalmoplegică*, cu remisiuni spontane. Diagnosticul se afirmă prin *explorarea arteriografică*.

3. **Tumorile și angioamele cerebrale.** La o *cefalalgie* cu eventual caracter migrenoid se asociază *semne de afectare focală a creierului și sindrom de hipertensiune intracraniană*.

Examinările paraclinice (electroencefalografia, pneumoencefalografia, angiografia) sînt indispensabile pentru precizarea condiției etiologice.

10.2. ARTERITA TEMPORALĂ

Survine la persoane în vîrstă; alături de *alterarea stării generale și febră*, se instalează *cefalee temporo-occipitală*, cu durere la comprimarea arterei temporale, precum și variate *semne de suferință ischemică cerebrală, oculară, coronariană, periferică*.

Examinările de laborator indică accelerarea VSH-ului și modificări de inflamație subacută ale spectrului proteic sanguin iar *biopsia* este revelatoare: hiperplazie intimală, destrucția elasticei interne și exudat cu celule plasmocitare și celule gigante multinucleate, în artera temporală (Crompton, M. R. — 1968).

Cu excepția unor cazuri fatale, boala are o *evoluție regresivă* în 6 luni — 2 ani. I se conferă o *patogeneză autoimună*.

10.3. SINDROMUL DE GANGLION SFENOPALATIN (SINDROMUL SLUDER)

Implică *acuze dureroase și vegetative* (congestie conjunctivală, lăcrimare, rinoree), asemănătoare cu acelea din migrena periodică Horton. Nu se constată însă antecedente migrenoase familiale și nici alternanța cu crize de migrenă; testul la histamină este negativ iar tratamentul cu derivați de secară cornută nu dă rezultate.

11. TRATAMENTUL

Se ordonează în *conservator și chirurgical*

11.1. TRATAMENTUL CONSERVATOR

Are o aplicabilitate curentă. Se divide, la rîndul său, în *curativ și profilactic*.

11.1.1. TRATAMENTUL CURATIV

Își restrânge domeniul la *modalitatea simptomatică* urmărind suprimarea atacului migrenos declarat. Toate tipurile de migrenă beneficiază de aceeași medicație; unele mijloace speciale s-au propus în migrena Horton. De aceea, vom deosebi *tratamentul migrenei în general de tratamentul migrenei Horton*.

11.1.1.1. TRATAMENTUL MIGRENEI ÎN GENERAL

Vizează cefaleea și vărsăturile.

11.1.1.1.1. CEFALEEA

Se utilizează două grupe de substanțe: unele care acționează la sediul durerii (vasoconstrictorii) iar altele care ridică pragul la durere (Friedman, A. P. — 1968).

1. Substanțele care acționează la sediul durerii (vasoconstrictorii) sînt reprezentate prin derivații de secară cornută și alte substanțe vasoconstrictorii.

a. Derivații (alcaloizii) de secară cornută posedă o acțiune antimigrenosă specifică. Substanța de elecție este *ergotamina* sub formă de *tartrat de ergotamină* și sub formă de *medicamente combinate*; se mai administrează și *dihidroergotamina*.

— *Tartratul de ergotamină* reprezintă primul derivat de secară cornută introdus în terapia migrenei. Combate cefaleea migrenosă printr-un *mecanism complex*: efect direct asupra musculaturii netede vasculare, producînd vasoconstricție și reducînd amplitudinea pulsațiilor arteriale; potențare a acțiunii catecolaminelor asupra vaselor; stimulare directă a alfareceptorilor, proprietate antiserotoninică (Guedes, R. — 1968); de asemenea, reglează reactivitatea vasomotorie dezvoltînd o influență inhibitorie centrală, la nivel bulbo-spinal, asupra reflexelor preso- și chemoreceptorii (Cerletti, A. — 1974).

Obținerea rezultatului scontat pretinde aplicarea cît mai timpurie și în doză suficientă a substanței.

Preparatele. Se vor alege în funcție de starea bolnavului; vărsăturile diminuează operativitatea căii orale și impun utilizarea căii parenterale.

Ergomar^(R) (Cooper), tablete de 2 mg (pentru administrare sublinguală), și *Gynergène*^(R) (Sandoz), drajee de 1 mg. Se începe cu 2—4 mg și se continuă cu cîte 2 mg/oră, pînă la dispariția cefalalgiei, fără a depăși însă doza totală de 10 mg.

Gynergène^(R) (Sandoz), fiole de 0,25 mg și 0,5 mg; se injectează intramuscular, subcutanat și excepțional intravenos, în doza de 0,25 mg—0,5 mg, cel mult 1/10 zile.

Efectele secundare. Se notează dependență (obișnuință) la ergotamină; greață, vărsături, jenă abdominală; crampe și parestezii în membrele inferioare; senzație de disconfort retrosternală. Instalarea efectelor secundare obligă la *reducerea dozei* sau la *schimbarea preparatului*.

Contraindicațiile. Tartratul de ergotamină nu se poate administra în sindroamele de ischemie cerebrală, coronariană și periferică, în hipertensiunea arterială, afecțiunile hepatice și renale, stările septice și cașectice.

— **Medicamentele combinate.** Asocierea cu *cafeina*, care determină vasoconstricție cerebrală (cu reducerea consecutivă a debitului circulator), potențează acțiunea ergotaminei. O combinație de maximă eficiență, pe cale orală sau rectală, se realizează din tartrat de ergotamină, cafeină, un antispastic și un barbituric.

Preparatele. Se utilizează mai ales *Cofedol*⁽⁺⁾, drajee conținând tartrat de ergotamină 1 mg și cafeină 100 mg; se administrează 2 drajee la început și apoi câte 1—2 drajee/1—2 ore, până la un total de cel mult 4—6 comprimate.

Cafergot P—B^(R) (Sandoz), drajee cu tartrat de ergotamină 1 mg, cafeină 100 mg, alcaloizi de 1-belladonna (bellafolin) 0,125 mg, fenobarbital sodic 30 mg; se aplică după schema *Cofedolului*.

— *Cafergot P—B*^(R) (Sandoz), supozitorii, formate din tartrat de ergotamină 1 mg, cafeină 100 mg, alcaloizi de 1-belladonna (bellafolin) 0,250 mg, fenobarbital sodic 100 mg; se introduc rectal 1—2 supozitorii.

Efectele secundare și contraindicațiile, depind de tartratul de ergotamină din preparatele combinate.

— *Dihidroergotamina* se obține din ergotamină prin *hidrogenarea acidului lisergic* (comun tuturor alcaloizilor de secară cornută). Este mai puțin toxică dar și mai puțin eficace. Mecanismul ei de acțiune nu se cunoaște cu precizie, efectul vasoconstrictor rămânând îndoielnic; se speculează chiar că ar dezvolta un efect vasodilatator central, inhibând mai intens decât ergotamina reflexele presceptorii (Guedes, R. — 1974).

Nu atât atacul de migrenă declarat cât prevenirea sa poate beneficia de tratamentul cu dihidroergotamină.

Preparatele. Se utilizează, cu intenție curativă, exclusiv *calea parenterală*. De curentă aplicare este *Dihydergot*^(R) (Sandoz), fiole de 1 ml/1 mg pentru injecții intramusculare sau intravenoase, în doza de 1—2 mg (de 2—4× mai mare decât doza tartratului de ergotamină).

Efectele secundare și contraindicațiile se confundă cu acelea ale tartratului de ergotamină; efectele secundare sînt însă mai puțin severe.

b. **Alte medicamente vasoconstrictorii.** S-au mai folosit *cafeină, amfetamină, efedrină, vasopresină, cortizon și ACTH, oxigen*. Față de tartratul de ergotamină, rezultatele obținute cu aceste medicamente sînt mult inferioare (Friedman, A. P. — 1968).

1. **Substanțele care ridică pragul la durere** constituie o medicație adjuvantă cu eficiență redusă, în comparație cu alcaloizii de secară cornută.

Principalele clase de substanțe se ordonează astfel: 1) *analgezice, antipiretice și antiinflamatorii*, cuprinzînd derivați de acid salicilic (acid acetilsalicilic sau aspirină, salicilați), derivați de pirazolon (aminofenazo-

nă sau piramidon, algocalmin) și derivați de anilină (fenacetină); 2) *analgezice nenarcotice* (se recomandă codeina); 3) *hipnotice și sedative* (fenobarbital) precum și 4) *tranchilizante cu efect analgezic* (diazepam), ce influențează în mai mică măsură cefaleea dar contribuie la combaterea unor simptome asociate (anxietate, greață, vărsături).

— *Preparatele*. Cu excepția tranchilizantelor, care se administrează sub forma de *preparate simple*, celelalte tipuri de substanțe sînt preferate în diferite *preparate combinate*.

Antineuralgic⁽⁺⁾, comprimate (cafeină 50 mg, fenacetină 150 mg și acid salicilic 250 mg) și *Antineuralgic S*⁽⁺⁾, comprimate (cafeină 50 mg, fenacetină 150 mg și salicilamidă 250 mg), în doza de 3×1—2 comprimate/zi.

Antimigrin⁽⁺⁾ (*Veropirin*^(R)), comprimate (barbital 114 mg și aminofenazonă 286 mg), 3×1 comprimate/zi.

Algocalmin⁽⁺⁾ (*Novalgin*^(R) — Hoechst), comprimate (500 mg) și supozitorii (300 mg), 3×1—2 comprimate/zi sau 1—3 supozitorii/zi; soluția injectabilă produce indurații musculare și de aceea se folosește mai rar.

Codenal⁽⁺⁾, comprimate (codeină pură 15,5 mg și fenobarbital 85 mg), 3×1 comprimate/zi, și *Codenal cu acțiune prelungită*⁽⁺⁾, comprimate (codeină fosforică 60 mg și fenobarbital sodic 20 mg), 1 comprimat/12 ore.

Codamin⁽⁺⁾, comprimate (aminofenazonă 300 mg, fenacetină 200 mg, cafeină citrică 50 mg, codeină fosforică 20 mg), 3—4 comprimate/zi.

Fasconal⁽⁺⁾, comprimate (acid acetilsalicilic 200 mg, fenacetină 200 mg, cafeină citrică 50 mg, codeină fosforică 10 mg și acid feniletilbarbituric 25 mg), 3×1—2 comprimate/zi.

Antidoren⁽⁺⁾ (*Sedalgin*⁽⁺⁾), fiole de 2 ml (fenazonă 200 mg, aminofenazonă 200 mg, noraminofenazonă 100 mg, cafeină natriu-benzoică 50 mg, salicilat de sodiu 100 mg, apă distilată pînă la 2 ml), 1—3 fiole/zi în injecții intramusculare profunde, la nevoie.

Diazepam⁽⁺⁾ (*Valium*^(R) — Roche; *Seduxen*^(R) — RPU), comprimate (2 mg și 10 mg), în doza de 6—30 mg/zi, și fiole (10 mg), de preferință în injecții intramusculare, în doza de 10—30 mg/zi.

— *Efectele secundare*. Atît la *hipnotice și sedative* cît și la *tranchilizante* se constată somnolență.

— *Contraindicațiile*. În general, substanțele care ridică pragul la durere nu comportă riscuri importante, în dozajul obișnuit.

11. 1.1.1.2. VĂRSĂTURILE

Se tratează cu *medicamente antiemetice*.

1. *Preparatele*. Cele mai comune sînt *substanțele fenotiazinice*: clorpromazina, proclorperazina și tietilperazina; se mai utilizează *metoclopramida*.

a. *Clorpromazina*. *Clordelazin*⁽⁺⁾, drajee (25 mg) și *Plegomazin*^(R) (Egyt — RPU), fiole (25 mg) pentru injecții intramusculare, în doza de 50—150 mg/zi.

b. *Proclorterazina*. *Emetiral*⁽⁺⁾ (*Propizin*^(R)), drajee și supozitorii (5 mg), în doza de 15—30 mg/zi.

c. *Tietilperazina*. *Torecan*^(R) (Sandoz), drajee (0,5 mg) și fiole (1 ml, 6,5 mg), 3×1 drajee/zi sau câte 1 fiolă, la nevoie, de preferință intramuscular (se poate administra și subcutanat și intravenos).

d. *Metoclopramida*. *Reglan*^(R) (*Alkaloid* — Jugoslavia), comprimate (10 mg) și fiole (10 mg) pentru injecții intramusculare și intravenoase, 0,5—30 mg/zi.

2. **Efectele secundare** nu prezintă importanță în administrarea de scurtă durată, pe care o reclamă criza migrenoasă.

3. **Contraindicațiile** sînt reprezentate prin hipotensiune arterială, afecțiuni hepatice și renale grave.

11.1.1.2. TRATAMENTUL MIGRENEI HORTON

Pe lângă mijloacele terapeutice ale migrenei în general, în migrena Horton s-au mai preconizat *desensibilizarea la histamină și administrarea de propranolol*.

1. **Desensibilizarea la histamină** ar fi eficientă în 95% din cazuri, într-o schemă de dozare ascendentă (Horton, B. T. — 1941, 1956).

a. *Tehnica*. Dintr-o soluție de *histamină difosforică* de 0,275 mg/ml (0,1 mg substanță de bază) se injectează subcutanat sau intradermic, în prima zi, în priză unică, 0,05 ml, iar apoi în 2 prize/zi, la 8 ore interval, adăugînd progresiv, de fiecare dată, câte 0,05 ml, pînă la doza totală de 0,5 ml/zi, care se păstrează timp de 10—20 zile.

b. *Efectele secundare*. Dozarea progresivă a substanței evită de obicei efectele secundare determinate de histamină: cefalee, amețeli, hipotensiune arterială, tahicardie etc.

c. *Contraindicațiile*. Tratamentul nu se va aplica în hipertensiune arterială, ulcer gastric și duodenal hemoragic, procese inflamatorii acute.

2. **Propranololul** poate oferi rezultate satisfăcătoare prin efect beta-blocant, în cazurile rezistente la derivații de secară cornută ori la desensibilizarea cu histamină.

a. *Preparatele*. Se administrează: — *Propranolol*⁽⁺⁾ (*Inderal*^(R) — J.C.J. — Anglia), comprimate (10 mg și 40 mg); doza eficientă este de cel puțin 3×40 mg/zi (Elliott, F. — 1971), timp de 20 zile. Soluția injectabilă (fiole de 5 ml, 5 mg) pentru injecții intravenoase nu se utilizează în terapia migrenei.

— *Distonocalm*⁽⁺⁾, drajee (alcaloizi totali din rădăcină de belladonna 0,25 mg, alcaloizi totali din corn de secară 0,30 mg, propranolol 15 mg și amital sodic 25 mg), 3×1—4×1 drajee/zi, timp de 10—20 zile.

b. *Efectele secundare* apar mai des la propranolol și mai puțin la distonocalm. Se constată tulburări digestive, hipotensiune arterială, tulburări psihice de tip nevrotic, spasm al căilor respiratorii.

c. *Contraindicațiile*. Îndeosebi astmul bronșic și insuficiența cardiacă congestivă contraindică administrarea substanței.

11.1.2. TRATAMENTUL PROFILACTIC

Vizează prevenirea atacului de migrenă și se realizează prin *combateră stimulilor declanșatori* și prin *echilibrarea fondului de instabilitate vaso-neurovegetativă*.

11.1.2.1. COMBATEREA STIMULILOR DECLANȘATORI

Se vor identifica și se vor îndepărta sau corecta, pe măsura posibilităților, *factorii externi, fiziologici și psihologici*, cu rol în inițierea crizei migrenoase (vezi etiologia).

11.1.2.2. ECHILIBRAREA VASO-NEUROVEGETATIVĂ

Interesează „terenul migrenos” și *uzează de substanțe care reduc reactivitatea vasomotorie, substanțe cu efect vasoconstrictor, substanțe tranchilizante (anxiolitice) și alte substanțe* (Friedman, A. P. — 1968).

1. **Substanțele care reduc reactivitatea vasomotorie.** În mod curent se utilizează *metisergid maleatul, complexul ergotoxinic dihidrogenat, propranololul și clonidina*.

a. *Metisergid maleatul* este o butanolamidă de acid lisergic (nucleu comun tuturor alcaloizilor de secară cornută), înrudită cu LSD-ul. Inițial, s-a considerat că dezvoltă un *efect periferic*, de substituie a serotoninei în receptorii săi vasculari (substanță antiserotoninică), actualmente i se atribuie o *acțiune centrală* de modulare a reactivității vasomotorii (Cerletti, A. — 1974).

— *Preparatele.* Se administrează *Déséril^(R)* ori *Sansert^(R)* (Sandoz), drajee, cu acțiune imediată (1—2 mg), în doza de 4—8 mg/zi, și comprimate retard (3 mg), în doza de 3—6 mg/zi.

Tratamentul se eșalonează în cure de 6 luni, separate prin intervale libere de câte o lună; fiecare cură începe cu doze progresiv crescînde și sfîrșește cu doze progresiv descrescînde.

— *Efectele secundare.* Pot apărea: greață, vărsături, ataxie; se evită prin creșterea treptată a dozei de medicament.

După *tratament prelungit* (peste 6 luni) se citează: fibroză retroperitoneală (cu obstrucția căilor urinare), fibroză pleuropulmonară și endomiocardică; aceste complicații impun întreruperea imediată a curei.

— *Contraindicațiile* se referă în special la sarcină.

b. *Complexul ergotoxinic dihidrogenat* este format dintr-un amestec de 3 alcaloizi dihidrogenați din secară cornută: *dihidroergocornină, dihidroergocristină* (cel mai important); și *dihidroergocriptină*.

Are o *acțiune multiplă*; simpaticolitică centrală și alfaadrenolitică (hipotensoare), sedativă, metabolică (favorizează consumul de O₂) și mi-

crocirculatorie (ameliorează schimbul de substanțe la nivelul barierei hemato-cerebrale). Se recomandă mai ales la bolnavii migrenosi cu hipertensiune arterială.

Preparatele. Cele mai cunoscute sînt: *Hydergine*^(R) (Sandoz), *Redergin*^(R) (Jugoslavia) sau *DH-Ergotoxin*^(R) (R. S. Cehoslovacia), soluție 0,1%, în doze progresiv crescînde, 3×10 —40 picături/zi, timp de mai multe săptămîni, și *Hydergine*^(R) tablete (dihidroergocornină 0,083 mg, dihidroergocristină 0,083 mg și dihidroergocriptină 0,083 mg) sau *Ergocomb*^(R) (RDG) (conține numai dihidroergocornină și dihidroergocriptină), tablete (0,25 mg) pentru administrare sublinguală, în doza de 6—8 tablete/zi, timp de mai multe săptămîni.

— **Efectele secundare.** Rareori survin: amețeală, cefalee, greață, vărsătură.

— **Contraindicațiile** nu prezintă importanță practică.

c. *Propranololul*, cu efect beta-adrenolitic, acționează profilactic printr-un mecanism de reglare vasomotorie, echilibrare metabolică cerebrală (Popoviciu, L. și Pascu, I. — 1979) și de tranchilizare (Cuparencu, B. — 1978).

— **Preparatele.** Se uzează de *Propranolol*⁽⁺⁾ (*Inderal*^(R)), comprimate de 10 mg și 40 mg, și *Distonocalm*⁽⁺⁾, drajee (alcaloizi totali din rădăcină de belladonna 0,25 mg, alcaloizi totali din corn de secară 0,30 mg, propranolol 15 mg și amitil sodic 25 mg), în doza de 20—30 mg/zi.

— **Efectele secundare și contraindicațiile**, la doza redusă indicată, nu prezintă importanță.

d. *Clonidina* dezvoltă o acțiune hipotensoare și vasoreglatoare prin stimularea sistemului adrenergic din trunchiul cerebral. Mai ales, asociația hipertensiune arterială — migrenă poate beneficia de acest medicament.

— **Preparatele.** Se aplică *Clonidină*⁽⁺⁾, *Haemiton*^(R) (RDG) sau *Catapressan*^(R) (Boehringer), compr. de 0,075, 0,100, 0,150 și 0,300 mg, în doza de 0,050—0,100 mg/zi.

— **Efectele secundare** constau în uscăciunea gurii și somnolență.

— **Contraindicațiile** rămîn nesemnificative la posologia recomandată.

2. Substanțele vasoconstrictorii. Rezultate preventive se obțin cu derivații de secară cornută și cu derivații de indol.

a. **Derivații de secară cornută.** Nu atît tartratul de ergotamină cît dihidroergotamina și unele preparate combinate (conținînd alcaloizi de secară cornută) își găsesc utilitatea în profilaxia atacurilor migrenoase.

— **Preparatele.** Sînt reprezentate prin tartratul de ergotamină. Se administrează sub forma de *Ergomar*^(R) (Cooper), tablete (2 mg), pentru administrare sublinguală, și *Gynergène*^(R) (Sandoz), drajee (1 mg).

Se rezervă indicația sa majoră în terapia curativă a atacului migrenos declarat. Ca medicație preventivă este utilizat exclusiv în migrena Horton, în doza de 1—2 mg/zi, înainte de culcare, timp de 10—14 zile (Friedman, A. P. — 1968).

Dihidroergotamina constituie substanța de elecție din grupa derivaților de secară cornută în tratamentul profilactic al migrenei.

Se aplică *Dihydergot*^(R) (Sandoz), pe cale orală, comprimate (2,5 mg) și soluție (1 ml=2 mg=20 picături), în doza de 2—3 comprimate/zi (1 comprimat/dimineată și 2 comprimate/seară) ori 50—75 picături/zi (25 picături/dimineata și 50 picături/seara), timp de mai multe săptămâni.

Preparatele combinate asociază derivații de secară cornută la un antispastic și un barbituric:

Bergonal⁽⁺⁾ sau *Belergon*⁽⁺⁾ (*Bellergal*^(R) — Sandoz), drajee, conține, pe lângă alcaloizi totali de secară cornută (0,30 mg), alcaloizi totali de *radix belladonnae* (0,25 mg) și fenobarbital (30 mg). Se administrează 2—4 drajee/zi, în cure de 3—4 săptămâni, cu pauze de câte 10 zile.

Bergofen retard⁽⁺⁾ (*Bellergal retard*^(R) — Sandoz), comprimate. Combină tartratul de ergotamină (0,5 mg) cu alcaloizi totali din *radix belladonnae* (0,25 mg) și fenobarbital (40 mg). Se utilizează 2 comprimate/zi (1 comprimat/dimineata și 1 comprimat/seara), în cure de 3—4 săptămâni, cu pauze de câte 10 zile.

— *Efectele secundare*. Se notează: obișnuință la tartratul de ergotamină, tulburări digestive (greață, vărsături); manifestări cardiocirculatorii (jenă retrosternală, crampe și parestezii în membre).

— *Contraindicațiile*. Sînt de remarcat: boala coronariană, hipertensiunea arterială, afecțiunile arteriale și venoase, sarcina în stadiu timpuriu. Asocierea cu alcaloizi din *radix belladonnae* contraindică preparatele combinate (*Bergonal*⁽⁺⁾, *Bergofen*⁽⁺⁾), în glaucom.

b. *Derivații de indol (cu proprietăți antiinflamatorii)* acționează printr-un efect vasoconstrictor (asupra arterelor craniene) și printr-un efect analgezic (Sicuteri, F. — 1974). Eficiența lor în tratamentul profilactic al migrenei nu este irefutabil demonstrată.

— *Preparatele*. Se utilizează *Indometacin*⁽⁺⁾ (*Indocid*^(R) — Merck), capsule (25 mg), în doza de 50—150 mg/zi, în 3 prize, după mîncare, în cure de 2—3 săptămâni.

— *Efectele secundare*. Mai des survin tulburări digestive: anorexie, greață, vărsături, ulceratii (uneori cu sîngerare sau perforație); se adaugă stare de nervozitate și cefalee (prin vasodilatație reactivă postvasoconstricție).

— *Contraindicațiile*. Nu se poate administra în ulcerul gastro-duodenal și sarcină.

3. *Substanțele tranchilizante (anxiolitice)*. Diminuă *tensiunea psihică* și combat *anxietatea*. Sporind capacitatea de adaptare a bolnavului față de situațiile stressante, aceste medicamente contribuie favorabil la profilaxia migrenei.

a. *Preparatele*. În mod curent se recomandă: — *Meprobam*⁽⁺⁾ (*Andaxin*^(R) — RPU, *Equanil*^(R) — Anglia, *Miltown*^(R) — SUA), comprimate (400 mg), în doza de 400—1200 mg/zi.

— *Diazepam*⁽⁺⁾ (*Valium*^(R) — Roche, *Seduxen*^(R) — RPU, *Faustan*^(R) — RDG), comprimate (2 mg, 5 mg și 10 mg), în doza de 6—20 mg/zi (3×1 comprimate de 2 mg/zi sau 1/2—1/2—1 comprimat de 10 mg/zi).

— *Rudotel*^(R) (RDG) (*Medazepam*^(R) — D.C.I. sau *Nobrium*^(R) — Roche), comprimate (10 mg), în doza de 2—3×1 comprimate/zi.

— Clordiazepoxid (Napoton⁽⁺⁾, Librium^(R) — Roche), drajee (5 mg și 10 mg), în doză de 15—40 mg/zi.

b. *Efectele secundare* se exprimă prin somnolență, ataxie, hipotensiune arterială ortostatică. Sînt minime la Rudotel^(R) și preparatele similare.

c. *Contraindicațiile*. Tranchilizantele sînt contraindicate în glaucom, miastenie, sarcină timpurie (pînă la 3 luni), insuficiență hepatică și renală gravă. Se interzice consumul concomitent de alcool.

4. *Alte substanțe*. Variate medicamente se mai încearcă în tratamentul preventiv al crizei migrenoase. Vom reține: *progesteronul*, *vitaminele din grupul B* și *Sandomigranul*.

a. *Progesteronul*^(R) își justifică oportunitatea printr-o anume relație dintre factorul endocrin și migrenă: pubertatea și menstruația favorizează instalarea și apariția crizelor; sarcina și perioada postpartum reduc frecvența atacurilor.

Se administrează sub formă de fiole (1 ml = 10 mg și 2 ml = 25 mg), în injecții intramusculare, în doză de 5—25 mg, după titrarea hormonilor sexuali și indicațiile specialistului endocrinolog.

Efectele secundare și contraindicațiile sînt de importanță redusă.

b. *Vitamina B₁*⁽⁺⁾, fiole (100 mg), în injecții intramusculare, în doză de 100 mg/zi, și *Vitamina B₁₂*⁽⁺⁾, fiole (1000 gama), în injecții intramusculare, în doză de 3 × 1000 gama/săptămînă, pot oferi fără o justificare clară, rezultate satisfăcătoare, în cazurile care au eșuat la alte mijloace (Elliott, F. A. — 1971).

Vitaminele B₁ și B₁₂ nu au efecte secundare și contraindicații.

c. *Pizotifenul* (*Sandomigran* sau *BC-105*^(R) — Sandoz). De foarte curînd introdus, ar reprezenta medicamentul preferențial în terapia profilactică a migrenei, asigurînd o eficiență de 60—65%, atît în frecvența cît și în intensitatea crizei (Guedes, R. — 1974).

Din punct de vedere chimic este (metil-1 piperiliden-4)-4 dihidro-9, 10, 4 H benzo (4, 5) ciclopheta (1, 2-b).

Posedă *proprietăți farmacodinamice* multiple, de tip: antiserotoninic, antihistaminic, anticolinergic, antidepresiv, antagonist al catecolaminelor și plasmakininelor.

Se prezintă sub formă de drajee (0,5 mg). Cura începe cu 1 drajeu/zi și se crește progresiv cu cîte 1 drajeu/zi, pînă la 3 × 1 drajee/zi, în ziua a 5-a, păstrîndu-se această doză timp de 2—3 luni.

Ca *efecte secundare* produce somnolență și stimulează apetitul. *Contraindicațiile* sînt date de glaucom și hipertrofia de prostată.

11.2. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Se practică în cazurile de extremă gravitate, rezistente la tratamentul conservator. Constă în următoarele modele de intervenții: *simpatectomia cervicală*, *ligatura vasculară* și *secționarea căilor aferente algoconductoare* (Knight, G. — 1968).

11.2.1. SIMPATECTOMIA CERVICALĂ

Poate preveni manifestările ischemice angiospastice de tip paralytic, afazic, hemianopsic etc., care însoțesc atacul migrenos. De asemenea, intervenția reduce frecvența și intensitatea crizelor hemicranice.

11.2.2. LIGATURA VASCULARĂ

Urmărește să suprimă arteralgia diminuând distensia parietală prin ligatură vasculară proximală.

Ameliorările obținute prin *ligatura arterei meningeae mijlocii* nu sînt încurajatoare (Olivecrona, H. — 1947), dar *ligatura arterei carotide comune*, în cazuri îngrijit selecționate (cu durere retroorbitară, care cedează la comprimare carotidiană) este eficace.

11.2.3. SECȚIONAREA CĂILOR AFERENTE ALGOCONDUCTOARE

Vizează nervii ce transportă fibrele senzitive ale vaselor intra- și extracraniene. S-au raportat rezultate favorabile după diferite intervenții: 1) *secționarea nervului trigemen*, 2) *rizotomia oftalmică subtotală*, 3) *tractotomia trigeminală intrabulbară*, 4) *alcoolizarea ganglionului Gasser*, 5) *secționarea nervilor auricular posterior, auriculo-temporal, supra-orbitari și a ramurilor posterioare ale nervilor 2—3 cervicali* (Knight, G. — 1968).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BICKERSTAFF, E. R., *Cluster headaches*, în VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*, chap. 9, North-Holland Publ. Company. Amsterdam. New-York, 1968, 111—118.
2. BRUYN, G. W., *Complicated migraine*, în VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*, chap. 6, North-Holland Publishing Company. Amsterdam. American Elsevier Publ. Co., Inc. New-York, 1968, 59—95.
3. CROMPTON, M. R., *Temporal arteritis*, în VINKEN P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*, chap. 10, North-Holland Publ. Comp. Amsterdam. New-York, 1968, 119—123.
4. CUPARENCU, B., *Vasodilatatoare hipotensive*, în CUPARENCU, B., *Far-macologie pentru medici*, vol. II, Editura Dacia, Cluj-Napoca, 1978, 229—236.
5. FRIEDMAN, P. A., *Migraine. Pathophysiology and pathogenesis*, în VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches*

and Cranial Neuralgias, chap. 4, North-Holland Publ. Comp. New-York — Amsterdam, 1968, 37—44.

6. FRIEDMAN, A. P., *Drug treatment of migraine*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*, chap. 7, North-Holland Publ. Comp. Amsterdam. American Elsevier Publ. Co., Inc. New-York, 1968, 96—103.

7. GRAHAM, J. R., *Migraine. Clinical Aspects*, in VINKEN, P. J. and BRUYN, G. W., *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 5, *Headaches and Cranial Neuralgias*, chap. 5, North-Holland Publ. Comp. Amsterdam. American Elsevier Publ. Co., Inc. New-York, 1968, 45—58.

8. POPESCU, E. A., IOAN, VIRGINIA, *Cum tratăm migrena*, Editura Medicală, București, 1977.

9. POPOVICIU, L., PASCU, I., *Principii terapeutice în neurologie*, în ARSENI, C., *Tratat de Neurologie*, vol. 5, 253—583, Editura Medicală, București, 1979.

10. WOLFF, H. G., *Headache and other head pain*, 2-nd Edition, Oxford University Press, New-York, 1963.

COMELE

1. DEFINIȚIE

Coma ca definiție cunoaște formulări simple, descriptive, sau alteori încercări de sinteză cu eliminarea detaliilor. De fapt, este vorba de o tulburare a stării de veghe cu modificări ale conștienței și lipsa de reactivitate la stimulii externi și interni. V. Voiculescu și E. Stoica definesc coma ca „o stare patologică, caracterizată printr-o pierdere completă sau parțială a conștienței, cu dispariția sau reducerea la forme elementare, neadecvate, a reacțiilor la stimulii din lumea exterioară. Motilitatea voluntară este suprimată. Funcțiile vegetative cele mai însemnate, respirația și circulația, sînt păstrate, dar adeseori prezintă modificări de gravitate variabilă”. I. Cincă și A. Mareș, descriind coma, o apreciază ca „o stare patologică ce exprimă o perturbare gravă a funcțiilor encefalice”. F. Plum și J. B. Posner subliniază absența tuturor răspunsurilor la stimulii interni și externi, în timp ce J. Cambier și M. Masson vorbesc despre „o diminuare a reactivității la stimuli” și, alături de Jouviet, diferențiază răspunsurile bolnavilor la explorările de ordin cortical sau subcortical. Mai mult, F. Contamin și O. Sabouraud consideră că examenul conștienței trebuie să vizeze compartimente multiple ca acțiunea, percepția, inteligența, atenția, afecțiunea și sentimentele, care variază de la caz la caz.

2. DATE FIZIOLOGICE

Datele de neurofiziologie actuale ne permit să considerăm vigilența ca mod de reacțiune și perfectă adaptare a organismului la cei mai variați factori de mediu, iar coma ca o tulburare a sa.

Sînt numeroase observațiile cercetătorilor care au adus importante completări cunoașterii structurii și funcțiilor substanței reticulate de la nivelul trunchiului cerebral și diencefalului. Gayet (1875), Mauthner (1890), von Economo (1920) ș.a. sînt numai cîteva dintre personalitățile care au făcut legătura dintre stările de conștiență și comă.

Au devenit clasice lucrările lui G. Moruzzi și H. W. Magoun, care au descris primii sistemul reticulat activator ascendent, responsabil de

transmiterea spre scoarța cerebrală a impulsurilor ce mențin starea de veghe. Dempsey și Morison au descris sistemul talamic „de recrutare”, care ar diminua activitatea scoarței cerebrale și ar provoca o sincronizare a activității electrice corticale. Buchwald a demonstrat existența sistemului caudat cu funcții de inhibare a excitațiilor trimise de formația reticulată la scoarță.

Există în prezent un acord unanim în privința localizării structurilor reticulate implicate în menținerea stării de veghe. Este vorba de celulele reticulate din trunchiul cerebral, de nucleii intralaminari, centrul median și nucleii dorsali ai hipotalamusului.

Structura și funcțiile acestor formațiuni sînt deosebit de complexe, întregul sistem reticulat activator ascendent avînd ca principală funcție reacția de trezire și menținerea în stare de veghe a scoarței cerebrale, datorită unui „bombardament” continuu cu excitații senzitivo-senzoriale. Acest sistem de trezire este catecolaminergic în timp ce sistemul de somn este serotoninergic.

Rolul substanței reticulate activatoare ascendente a fost demonstrat experimental și prin realizarea de către F. Bremer a „encefalului” și a „creierului” izolat.

Un mare număr de neurofiziologi admit în prezent că transmiterea excitațiilor de la trunchiul cerebral spre scoarța cerebrală se face prin multiple căi:

- reticulo-talamo-corticale,
- reticulo-corticale directe, prin capsula internă,
- reticulo-caudo-corticale sau reticulo-caudo-talamo-corticale.

Indiferent prin ce căi sînt dirijate spre scoarță excitațiile senzitivo-senzoriale, ele au în principal rolul de întreținere permanentă a tonusului cortical.

Este binecunoscut faptul că în timp ce sistemul specific transmite impulsurile cu viteze mari în zone bine delimitate, sistemul nespecific reticulat primește impulsuri de la mai mulți analizatori și apoi le proiectează difuz pe scoarța cerebrală.

Sistemul reticulat activator ascendent poate asigura o bună funcționalitate corticală, numai în măsura în care el însuși este stimulat de excitațiile venite de la periferie și de stimulii unor formațiuni encefalice, printre care cortexul ocupă un loc important. „Scoarța cerebrală participă deci la propria sa trezire” spun O. Sager, A. Mareș și V. Nestianu. În producerea reacției de trezire s-a demonstrat și rolul vasopresinei precum și acțiunea asupra formației reticulate a unor factori umorali ca oxigenul, bioxidul de carbon, catecolaminele sau scăderea pH-ului sanguin. Trezirea se apreciază atît pe baza unor criterii comportamentale, cît mai ales după criterii electrofiziologice: reacția de desincronizare, respectiv de înlocuire a ritmului de repaus cu un ritm mai rapid și voltaj redus. Originea conexiunilor aferente ale formațiunii reticulate, într-o prezentare sintetică, ar viza fibrele spino-reticulate, olivo, vestibulo și tectoreticulate precum și conexiuni de la nucleii senzitivi trigeminal și solitar.

Cunoscînd aceste date anatomo-fiziologice, se pune problema localizării proceselor patologice sau a mecanismelor responsabile de tulburările graduale ale stării de conştiinţă şi în ultimă instanţă factorii de cauzalitate ai unei come, indiferent de etiologia sa. F. Plum şi J. B. Posner apreciază că leziuni ale emisferelor cerebrale, extinse bilateral, cu respectarea trunchiului cerebral, pot să ducă la tulburări ale conştiinţei. În acest sens, citează o demielinizare postanoxică severă a emisferelor cerebrale prin intoxicaţie cu gaz de iluminat şi cazuri de boala lui Schilder cu demielinizări emisferice difuze, însoţite de tulburări ale reactivităţii. Sînt citaţi şi alţi autori care prezintă o cazuistică apropiată ca leziuni de structuri şi funcţii hemisferice, cu tulburări ale stării de veghe. Modul în care leziunile talamice bilaterale realizează tulburări de conştiinţă este greu de demonstrat. Cazurile publicate de P. Castaigne şi colab., cu ramolism talamic bilateral şi comă tranzitorie, nu sînt convingătoare pentru a susţine gradul de participare al talamusului la menţinerea stării de veghe. Distrugerea însă a hipotalamusului posterior de origine inflamatorie sau tumorală poate să fie responsabilă de apariţia unei come. Datele clasice din literatură precum şi observaţii mai recente atestă afirmaţia că mezencefalul şi protuberanţa sînt în bună măsură responsabile de un important număr de come. Este vorba de substanţa cuprinsă între formaţia reticulată hipotalamică posterioară şi treimea inferioară a tegmentului protuberanţial. Nu există însă fapte de observaţie anatomo-clinică care să determine cu certitudine teritoriile exacte responsabile atît de starea de veghe cît şi de tulburările survenite în domeniul conştiinţei. Procesele inflamatorii, accidentele cerebro-vasculare sau neoformările nu pot oferi modele care să permită concluzii unanim acceptate. F. Plum şi J. B. Posner, bazaţi pe marea lor experienţă, apreciază că bulbul nu poate fi luat în discuţie atunci cînd se vorbeşte despre starea de veghe şi tulburările sale.

3. CLASIFICAREA

În literatura de specialitate referitoare la gradul de intensitate a reactivităţii unui bolnav în comă, sînt descrise forme clinice variate. În monografia sa *Coma apoplectică*, B. Aghian subliniază cele patru tipuri de comă descrise de Mollaret şi Goulon: vigîlă, tipică, carus şi depăşită. Noi considerăm că schema propusă de F. Contamin şi Sabouraud este mai apropiată de realitatea clinică:

- a. *Coma legeră*, în care bolnavul este lipsit de iniţiativă, poate fi trezit şi răspunde confuz la întrebări.
- b. *Coma confirmată*, cu reacţii globale, care în general sînt răspunsuri la excitanţi dureroşi.
- c. *Coma carus* cu prezenţa reacţiilor vegetative (tahicardie şi accelerarea respiraţiilor) la stimulii dureroşi. De asemenea reactivitatea electroencefalografică este păstrată.

4. PATOLOGIE

Studiul cauzelor determinante ale comelor deschide în general numeroase probleme. În acest cadru vom face unele referiri etiologice privind cauzele cerebrale și extracerebrale care generează o comă. F. Contamin și O. Sabouraud, rezumînd etiologia comelor, descriu inițial *cauzele encefalice zise autonome* (vasculare, tumorale, infecțioase, comitiale etc.) și în partea a doua *cauzele toxice, metabolice și bolile generale*: dezechilibrele hidroelectrolitice, diabetul, insuficiența renală, insuficiența hepatică și șuntul porto-cav, colapsurile, insuficiența respiratorie, toxinfecțiile, hipoglicemia, hipocalcemia, insuficiența endocrină (mixedemul, panhipopituitarismul), supradozarea medicamentelor, intoxicația oxycarbonică și alcoolismul acut. F. Plum și J. B. Posner acordă un spațiu larg leziunilor expansive intracerebrale, atât supratentoriale cît și subtentoriale. Aceiași autori insistă însă și asupra originii vasculare, infecțioase și traumatică ale comelor prin leziuni directe encefalice. În sfîrșit, o atenție este acordată comelor din encefalopatiile metabolice primitive și secundare.

Considerăm oportună reproducerea clasificării propuse de F. Plum și J. B. Posner deoarece aceasta este atotcuprinzătoare atît în privința comelor prin *leziuni directe ale emisferelor cerebrale cît și a celor metabolice și generale*.

Localizări supratentoriale

Extracerebrale

- Tumori
- Traumatisme craniene
- Hemoragii extradurale
- Hematoame subdurale
- Empiem subdural

Intracerebrale

- Leziuni vasculare cerebrale
- Hemoragia intraventriculară
- Ramolismul cerebral
- Embolia cerebrală
- Trombozele venelor și sinusurilor cerebrale
- Tumorile intracerebrale

Localizări subtentoriale

- Ocluzia trunchiului bazilar
- Leziuni distructive ale trunchiului cerebral (abcese, granuloame, tumori)
- Hemoragii subtentoriale
- Hematomul subdural și extradural al fosei posterioare

- Hemoragii protuberanțiale primitive
- Hemoragii cerebeloase
- Ramolismen hemoragic al cerebelului
- Angioame de trunchi cerebral
- Aneurisme arteriale vertebro-bazilare
- Tumori și abcese cerebeloase
- Boli demielinizante

O privire de ansamblu asupra cauzelor determinante ale comelor de origine cerebrală, permite explicarea tulburărilor de conștiință și a celorlalte semne clinice și de laborator, numai dacă acceptăm existența mai multor mecanisme, care sînt strîns legate între ele. Prezența procesului lezional, tulburările circulatorii arterio-venoase și lichidiene, modificările hidro-electrolitice, dezvoltarea edemului cerebral regional sau generalizat, angajările și conurile de presiune ar fi numai cîteva din elementele care sînt responsabile de instalarea unei come. Apreciem că nu există în esență particularități etiologice deosebite privind modul de dezvoltare al unei come de origine cerebrală. Vom lua ca exemplu un proces expansiv intracranian.

Diagnosticul precoce și asistența de specialitate face ca în practica medicală comele din tumorile cerebrale să fie rar întîlnite. Cu toate acestea, prezența procesului neoformativ poate să genereze una din treptele tulburării de conștiință, atît prin localizarea sa cît și prin tulburările pe care le produce.

Sînt rare, dar există localizări tumorale talamice bilaterale, alteori, dar mai frecvent, tumori ale ventriculului al III-lea, tumori selare, paraselare sau ale glandei pineale și, în sfîrșit, tumori mezencefalice, toate prin localizarea lor, fiind responsabile de coma unor purtători de tumori cerebrale.

Desigur un mare număr de tumori evoluează cu un sindrom de hipertensiune intracraniană a cărui origine este atît de mult discutată în literatura de specialitate. Sînt arhicunoscute cauzele primare ale dezvoltării sindromului de hipertensiune intracraniană: compresiunea venelor cerebrale cu creșterea presiunii venoase, staza sanguină cu hipersecreție de l.c.r., creșterea rezistenței vasculare cu scăderea debitului arterial etc. Aceste fenomene au un rol incontestabil în dezvoltarea edemului cerebral și tulburările consecutive de oxigenare a creierului.

Schematizînd complicațiile locoregionale ale unei tumori cerebrale, R. Escourolle și J. Poirier vorbesc despre creșterea tumorii, edem cerebral, hipertensiune intracraniană, angajare. Dar pe lîngă aceste mecanisme se vorbește frecvent și despre altele, ca aparatele din regiunea hipotalamică și cea bulbară, descrise de Cl. Vincent, sau despre comenzile neuro-endocrine ale metabolismului apei și sărurilor, descrise de Petit-Dutaillis. Ar fi vorba de un sistem neuro-posthipofizar, care asigură expansiunea sectorului intracelular și favorizează pătrunderea și menținerea apei și a ionilor de potasiu, și de un sistem antehipofizocorticosuprarenal, care realizează expansiunea sectorului extracelular, favorizînd hidratarea sa și creșterea ionului de sodiu.

În esență, existența edemului cerebral este o realitate, complicațiile

sale fiind datorate fie generalizării sale, urmată de hipovolemie și hiper-capnie, fie provocării unor hernieri cu angajări sau realizarea unor cunuri de presiune. Ultimele par a fi de fapt cauzele determinante ale tulburărilor de conștiință prin compresiuni, dislocări și uneori chiar hemoragii localizate în pedunculi sau protuberanță, cu acțiune directă asupra sistemului activator ascendent al substanței reticulate.

R. Escourolle și J. Poirier citează, după frecvență, angajările circumvoluțiunii corpului calos, ale lobului temporal (cu compresiunea perechii a III-a și a VI-a, a ventriculului III, apeductului și a sistemului arterio-venos regional), amigdalelor cerebeloase, sau prin volet operator. Mai rar se produc angajări ale vermisului și ale lobului frontal (sub aripa mică a sfenoidului).

Se știe că în accidentele cerebro-vasculare se întâlnesc cele mai multe come de origine cerebrală. O parte din elementele fiziopatologice descrise pot fi adaptate și la comele vasculare. Considerăm sugestive cercetările lui Géraud și colab. care, prin observațiile lor, demonstrează unele diferențe între bolnavii cu accidente cerebro-vasculare necomatoși și comatoși. Astfel, se observă o importantă scădere a consumului de oxigen ($3-4 \text{ cm}^3/100 \text{ g}$ substanță cerebrală/minut la persoane fără leziuni cerebrale, $2,5-3 \text{ cm}^3/100 \text{ g/minut}$ la precomatoși și sub $2 \text{ cm}^3/100 \text{ g/minut}$ în comele grave). La fel scade și debitul sanguin cerebral ($46 \text{ cm}^3/100 \text{ g/minut}$ la normali, $34,8 \text{ cm}^3/100 \text{ g/minut}$ la hemiplegicii necomatoși și $26 \text{ cm}^3/100 \text{ g/minut}$ la hemiplegicii comatoși). Desigur pe lângă aceste elemente, și în comele vasculare un important rol revine echilibrului hidroelectrolitic și acido-bazic, presiunii intracraniene etc.

În continuare, redăm schema simplificată a lui F. Plum și J. B. Posner, care cuprinde o sistematizare a comelor de origine metabolică.

1. Encefalopatii metabolice primitive

a. Boli ale substanței gri:

- Boala lui Jakob-Creutzfeldt
- Boala lui Pick
- Boala lui Alzheimer și demența senilă
- Coreea Huntington
- Epilepsia mioclonică progresivă
- Neurolipidozele

b. Boli ale substanței albe:

- Boala lui Schilder
- Boala Machiafava-Bignami
- Leucodistrofiile

2. Encefalopatii metabolice secundare

a. Scăderea oxigenului prin:

- Hipoxie
- Ischemie
- Hipoglicemie
- Carențe vitaminice

b. Afecțiuni viscerale diverse:

- Neendocrine
- Coma hepatică

- Coma uremică
- Encefalopatia respiratorie hipercapnică
- *Endocrine*
 - ale hipofizei
 - ale tiroidei (mixedemul, tireotxicoza)
 - ale paratiroidelor (hipo și hiperparatiroidism)
 - ale suprarenalelor (boala lui Addison, boala lui Cushing, feocromocitomul)
 - ale pancreasului (diabetul, hipoglicemia)
- *Alte afecțiuni generale*
 - cancer
 - porfirie
- c. *Intoxicații exogene*
 - Droguri, sedative, barbiturice, hipnotice, tranchilizante, bromuri, alcool etilic, anticolinergice, opiacee.
 - Toxice acide (paraldehide, alcool metilic, etilenglicol, clorură de amoniu).
 - Inhibitoare ale enzimelor (metale grele, organofosforice, cianură, salicilați).
- d. *Desechilibre ionice sau acido-bazice ale sistemului nervos central*
 - Hiper sau hiponatremie
 - Acidoză metabolică și respiratorie
 - Alcaloză metabolică și respiratorie
 - Hiper și hipokaliemie
 - Hiper și hipomagnezie
 - Hiper și hipocalcemie
- e. *Afecțiuni care produc toxine sau o inhibiție a enzimelor sistemului nervos central*
 - Meningite
 - Encefalite
 - Hemoragie subarahnoidiană
- f. *Tulburări termice*

Desigur o trecere în revistă a mecanismelor patogenice a fiecărei afecțiuni citate este necesară.

Noi vom lua însă în atenție numai unele tulburări metabolice, pe care le considerăm mai importante în primul rând prin frecvența și interesul lor practic.

Coma uremică este urmarea unei insuficiențe renale acute sau cronice, declanșate la bolnavi în a căror antecedente sînt semnalate glomerulonefrite acute sau cronice, hipertensiune arterială malignă, puseuri de pielonefrită, rinichi polichistic, litiază reno-ureterală, adenom prostătic. Decompensarea unui aparat renal cu capacitate funcțională scăzută poate fi determinată de procese infecțioase, intervenții chirurgicale, administrare de medicamente (cortizon sau ACTH), un regim hiperprotidic etc. C. C. Dimitriu și V. Beroniade, făcînd referire la insuficiența renală acută, citează colapsul circulator prin șoc infecțios, toxic, traumatic, sau prin șocul postabortum.

Explorările de laborator oferă în coma uremică o gamă largă de modificări atât sanguine cât și urinare. Cea mai importantă modificare sanguină este considerată retenția azotată. Azotul restant (acidul uric, creatinina, polipeptidele, aminoacizii, amoniacul, produsele de putrefacție intestinală) și cu deosebire *azotul ureic*, care poate depăși 10 g‰, constituie valori constant crescute mai ales în uremia acută. Dintre modificările citate subliniem cu deosebire valoarea pe care o prezintă retenția aminelor alifactice, cu rol în declanșarea tulburărilor de conștiință. În unele cazuri, cu manifestări neuro-psihice, au fost semnalate valori ridicate ale polipeptidelor și a bazelor aminate (guanidina).

Tulburările metabolismului glucidic nu sînt semnificative. Se citează creșterea glicemiei, piruvicemiei, corpiilor cetonici sanguini, a acetoiniei și butilenglicocolului. O. Fodor subliniază ipoteza asupra sindromului uremic care „ar fi consecința modificărilor catabolice ale piruvatului din acetilcoenzima A. În locul acestei coenzime A se produce o mare cantitate de acetoin, ceea ce duce la scăderea fosfaților macroergici. La uremicii cu tulburări grave de conștiință s-au găsit în sînge valori crescute de acetoin și 2, 3 butilenglicol“.

În uremia acută prelungită cât și în uremia cronică apare frecvent anemia normocitară și normocromă, alături de o leucocitoză cu neutrofilie și limfopenie. De asemenea, sînt intens pozitive testele pentru rezistența capilară. Se mai semnalează, la nivelul eritrocitelor, scăderea conținutului de potasiu și creșterea natriului. La bolnavii cu uremie, cunoașterea fenomenelor de transmineralizare este importantă. În principiu, este vorba de o creștere în plasmă a potasiului și ionului fosfat cu asocierea unei cloropenii și natriopenii, în timp ce în celule cresc ionii de calciu și sodiu. În ceea ce privește economia ionului de potasiu, acesta crește în plasma bolnavilor cu uremii acute însă în uremia cronică și faza poliurică a uremiilor acute se constată o hipopotasemie.

De o reală valoare este și cunoașterea hipotoniei osmotice, semnalată în uremia acută și hipo sau hipertonia osmotică din uremia cronică.

În coma uremică, tulburările echilibrului acido-bazic evoluează spre acidoză metabolică, devierea spre alcaloză fiind rar observată.

Examenul urinei arată o diureză redusă. Urina este izostenurică, conținînd cilindrii, leucocite, celule epiteliale, hematii. Proteinuria este constantă, ureea scăzută și, în funcție de origine, apare glicozuria, hemoglobina, pigmenții biliari. Cloruria și natriuria au valori reduse.

În l.c.r. există în mod obișnuit creșterea ureei, creatininei, acidului uric, fosforului și proteinelor.

Produsele catabolismului azotat acționează asupra mecanismelor enzimatice cerebrale, realizînd o reducere a consumului de oxigen și glucoză la nivelul celulelor nervoase. Azotul ureic, care reprezintă 50% din azotul restant poate ajunge în uremie pînă la 90%. Din această cauză, ureea a fost mult timp considerată de unii autori ca unul dintre cei mai importanți factori care acționează asupra mecanismelor cerebrale enzimatice. Raportul dintre starea de conștiință și creșterea azotului ureic nu a confirmat însă ipotezele de mai sus. Alți autori insistă asupra toxicității unor fracțiuni ale azotului rezidual ca: substanțele aromatice,

polipeptidele, bazele aminate (guanidina) aminele (etanolamina și dimetilamina), produsele de putrefacție intestinală (scatoli, indoli), însă nici prezența acestor substanțe nu are un caracter constant. Se admite în prezent că tulburările neuro-psihice, inclusiv coma uremică, trebuie raportate creșterii globale a azotului rezidual. Se crede că acesta ar conține o substanță comatogenă, necunoscută pînă în prezent care ar avea proprietatea de a traversa membranele semipermeabile. H. Thölen și F. Bigler apreciază că aminele biogene, sau alte produse azotate care interferează metabolismul glucidic și deviază degradarea acidului piruvic cu formare în exces de acetoină și butilenglicol, ar avea proprietăți narcotice și ar fi crescute atît în serul uremicilor cu tulburări de conștiență cît și în serul bolnavilor cu come hepatice.

D. K. Sen crede că în explicarea tulburărilor neuro-psihice din uremie trebuie căutați mai mulți factori. Astfel, se citează creșterea clorurii de carbonil (fosgen). Fosgenul, toxic pentru sistemul nervos central, se produce numai în retențiile de uree și acidoză. Nu trebuie de asemenea neglijată creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, care ar facilita pătrunderea în sistemul nervos a unor substanțe toxice. Faptul că există o evidentă discrepanță între intensitatea tulburărilor neuropsihice și modificările biochimice, se pune problema participării complexe a unor factori variați care acționează convergent în vederea realizării comei. De aceea, pe lîngă prezența unor factori toxici, trebuie luate în atenție și tulburările hidroelectrolitice, modificările permeabilității barierei hematoencefalice, starea de acidoză. Într-o insuficiență renală acută, urmată de hipersecreție de corticosteroizi, este binecunoscut că aceștia, prin modificarea permeabilității membranelor celulare, vor permite o creștere a sodiului și clorului intracelular și trecerea în umori a potasiului, magneziului și a anionului fosfat și sulfat.

V. Voiculescu și Emilian Stoica apreciază, alături de J. S. Meyer și F. Gotoh, că tulburările de conștiență ar putea fi raportate distribuirii ionice de o parte și de alta a membranei neuronale. Blocarea enzimelor care facilitează oxidarea continuă a glucozei ar fi un factor favorizant de menținere a sodiului intracelular. Acumularea intraneuronală a sodiului ar fi incompatibilă cu activitatea celulelor nervoase.

Luînd în atenție *comele hepatice*, apreciem că ele sînt determinate de mecanisme diferite, în funcție de evoluția acută sau cronică a proceselor patologice de la nivelul ficatului. În afara insuficienței hepatice acute, care poate apare în evoluția hepatopatiilor acute și cronice, realizînd coma prin perturbările grave ale metabolismului glucidic, lipidic și azotat, tulburările neuro-psihice ale hepaticilor se pot explica și prin pătrunderea în circulația generală a unor substanțe toxice de origine intestinală, ca amoniacul, metionina, anumite amine, acidul indol-gamma-aminobutiric etc., așa-numita encefalopatie hepato-portală.

În principiu, probele de laborator sînt mai intens modificate în

coma hepatică față de afecțiunile hepatice severe. Dacă glicemia este în general în limite normale, se constată uneori o creștere a piruvicemiei, acidului lactic și a acidului ceto-glutaric și scăderea inconstantă a rezervei alcaline. În cadrul metabolismului protidic, este semnalată ridicarea valorilor pentru globuline, concomitent cu reducerea serinelor plasmatice și paralel cu apariția unor substanțe proteice anormale. Leziunile grave ale parenchimului hepatic sînt atestate prin prăbușirea valorilor protrombinei și proaccelerinei. Totodată se semnalează creșterea polipeptidemiei, aminoacidemiei (glutamină, cistină și metionină) și amonociduriei (cistină, acid beta-amino-izobutiric). Semnificativă pentru comele hepatice este glutaminorahia. În cadrul metabolismului lipidic, se observă, în comele hepatice, aproape constant o reducere a colesterolului total și mai ales al celui esterificat, raportul colesterol total/colesterol esterificat ajungînd de la 0,70 la 0,40. Adesea se constată creșterea bilirubinemiei și apariția sa în l.c.r., precum și prezența pigmentilor biliari în urină. În sfîrșit, semnalăm o pronunțată scădere a arginazei hepatice la bolnavii în comă.

Cu toate că amoniacul este generat permanent, organismul se detoxifică și prin sistemele cunoscute ale ciclului ureo-genetic Krebs-Henselein și prin sistemul acid-glutamic-glutamină. Ciclul ureo-genetic Krebs-Henselein realizează, la nivelul celulelor hepatice, transformarea amoniacului în uree, în timp ce în celulele nervoase și musculare acidul glutamic și amoniacul formează glutamina, ultima fiind atît un transportor cît și un rezervor al amoniacului. În esență, în comele hepatice, ficatul nu este în măsură de a transforma substanțele azotate care, ajungînd în circulația generală în cantități crescute, generează fenomene cerebrale. Explicarea perturbărilor encefalice se acceptă a fi datorite în mare măsură creșterii amoniacului sanguin a cărui origine intestinală, renală, musculară și cerebrală sînt unanim recunoscute. Se cunoaște participarea amoniacului la realizarea sintezei aminoacizilor, rolul său la catabolismul proteinelor și al nucleo-proteinelor, precum și la menținerea echilibrului acido-bazic. Se știe în prezent că amoniacul participă la realizarea proceselor de excitație și de inhibiție al activității nervoase. Surplusul de amoniac are însă o acțiune toxică asupra sistemului nervos, cu deosebire în concentrațiile endocelulare. Toxicitatea sa acționează prin blocarea acidului alfa-ceto-glutaric și sustragerea A.T.P. Creierul elimină surplusul de amoniac, atît cel produs în creier cît și amoniacul primit de creier în formă liberă, nedisociată, care a străbătut bariera hemato-encefalică.

În mod normal, amoniacul se află și în lichidului cefalorahidian între amoniorahie și amoniemie existînd un raport de 0,11 — raport mult influențat de stările de alcaloză.

Între concentrația de amoniac în sînge și l.c.r. și intensitatea comei hepatice, se acceptă în prezent o relație importantă. După Vlad Voicu-

lescu și Emilian Stoica nu se poate stabili o relație între nivelul amoniemiei venoase și sindromul neuropsihic, „o corelație mai evidentă ar fi între amoniemia arterială și intensitatea fenomenelor neurologice observate la acești bolnavi, o creștere a amoniemiei arteriale și a diferenței arterio-venoase, pentru concentrația amoniacului, constituind un semn valoros pentru diagnosticul de comă hepatică”. Aceste considerații pot fi extinse și la relațiile existente între coma hepatică și modificările EEG care nu pot să confirme sau să infirme totdeauna diagnosticul. Printre alții, B. A. Schwartz și M. Segui subliniază că vîrfurile trifazice și variantele lor nu sînt strict caracteristice pentru coma hepatică.

Comele la *diabetici* sînt considerate astăzi ca rezultat al unor tulburări metabolice complexe care includ hiperglicemia, acidocetoza, tulburări hidroelectrolitice și, la bolnavii tratați cu insulină, hipoglicemia accidentală.

Examenle de laborator arată în comele diabetice o creștere a cetonemiei și cu deosebire a acidului beta-hidroxibutiric, a acidului acetic și în măsură mai mică a acetonei. Revărsarea în circulație de anioni acizi determină o scădere a rezervei alcaline, iar cînd sistemele tampon sînt depășite apare scăderea pH-ului. Hiperglicemia este constantă, uneori cu valori de peste 10 g%, iar lipemia și colesterolemia sînt, de asemenea, crescute. Semnificativă este și creșterea azotului rezidual și ureic, ureea putînd atinge valori de 1,5—2 g%. În perioada inițială a comei diabetice, ionograma arată o reducere a sodiului și clorului plasmatic și creșterea clorului globular și hiperpotasemie. Ulterior, apare o hipernatriemie falsă, cu fenomene de hipertonie osmotică a plasmei. În această fază, punctul crioscopic este crescut, alături de valori ridicate ale hematocritului și proteinemiei și hipovolemie marcată. Hiperkaliemia este caracteristică în evoluția comei diabetice, ea trecînd în hipokaliemie sub influența tratamentului. Printre alte modificări ale comei diabetice mai semnalăm creșterea A-hidroxicorticosteroidilor plasmatici, modificările hemogramei și creșterea acidului lactic și a amilazemiei. Cetonuria, glicozuria și amoniacul urinar ating valori mari, alături de excreția renală de potasiu și prezența de cantități mari, în urină, de anioni fosfat și sulfat, în timp ce clorul și sodiul urinar sînt scăzute. În evoluția comei diabetice, atît în sînge cît și în urină sînt semnalate și alte modificări a căror valoare trebuie reținută pentru conduita terapeutică.

Din datele de laborator reiese că principala cauză a declanșării comei rezidă în deficitul insulinei. Aceasta însă nu afectează în mod direct metabolismul țesutului cerebral. Se crede că deficitul insulenic determină blocarea hexokinazei și tulburări de permeabilitate celulară, reducînd astfel consumul de glucoză și utilizarea sa în cadrul ciclului Embden-Mayerhof. Lipsa oxidărilor celulare poate genera hiperactivitatea axului hipofizo-suprarenal cu antrenarea secreției de corticoizi. Aceștia întretin o marcantă hiperglicemie și glicozurie și declanșează creșterea

catabolismului lipidic și protidic cu producție excesivă de anioni acizi, respectiv hipercetonemie și consecutiv acidoză, urmată de comă. Hiper-glicemia și glicozuria, se știe că provoacă o diureză osmotică și, împreună cu hipercetonemia, duc la pierderea de sodiu. Există o remarcabilă inter-depedență între tulburările metabolice descrise. Carența hidrosodică, deshidratarea extracelulară și hipovolemia consecutivă agravează acidoza, care, la rândul său, va fi urmată de multiple consecințe, printre care trebuie reținută modificarea membranei celulare. În comele diabetice, fără a cunoaște exact mecanismele de producere și fenomenele intime de la nivelul celulelor nervoase și a glii, se știe însă că există o marcantă scădere a consumului de oxigen cerebral, de la 3,3 ml O_2 /100 g/min. până la 1,8 ml O_2 /100 g/min. Rămâne deschisă și ipoteza lui Mckhann și colab., care au găsit în unele come diabetice o concentrație crescută de acid gamma-aminobutiric (GABA), care ar inhiba impulsurile neuronale. În concluzie, trebuie să acceptăm și în această situație rolul unor alterări fundamentale ale metabolismului glucozei la nivelul celulelor nervoase, fără a afirma cu certitudine complexitatea factorilor intermediari care concură la realizarea directă a alterării stării de conștiință.

Hipoglicemia realizează come care au un determinism cerebral deosebit, atât cu caracter funcțional cât și structural, realizând în final necroze laminare sau pseudolaminare. Cele mai frecvente come hipoglicemice sînt observate în cursul tratamentelor cu insulină a diabeticilor, bolnavi la care se înregistrează mai frecvent și modificări EEG în raport cu modificările EEG mai rare la bolnavii care beneficiază numai de un regim alimentar.

Comele de origine pulmonară se dezvoltă în afecțiunile avansate, în care retenția de bioxid de carbon, hipoxia și acidoza acționează asupra structurilor sistemului nervos. Toate observațiile arată că simptomele cerebrale apar în general numai la cazurile unde acțiunea factorilor determinanți este concomitentă, acidoza sau retenția de bioxid de carbon prezente izolat, nu au un răsunet cerebral. Posner, Swanson și Plum au făcut recent observații asupra relațiilor dintre gradul acidozei, legat de gazul carbonic în l.c.r., și semnele neurologice, la bolnavii cu insuficiență respiratorie.

Dintre *comele de origine endocrină*, vom cita afecțiunile tiroidiene. Se știe că în hipertiroidism, debitul sanguin cerebral și consumul de oxigen sînt crescute, în timp ce în hipotiroidism acestea sînt diminuate. Modificările citate nu declanșează însă tulburări semnificative ale activității encefalice. Ca atare, coma este o complicație rar întâlnită de fapt în tireotoxicoză sau la mixedematoși în cursul altor afecțiuni. În boala lui Addison sînt citate tulburări de conștiință și semne neurologice, care apar în cursul crizelor addisoniene. În boala lui Addison, și cu deosebire în coma addisoniană, sînt aproape patognomonice hiponatriemia și hiperkaliemia. La acești bolnavi se constată și hipoglicemie. Hipotensiunea arterială este constantă.

Și carențele vitaminice, cu deosebire cele din grupul B pot fi responsabile de tulburări ale conștiinței. Encefalopatia Wernicke este un exemplu convingător. Carența în tiamină realizează leziuni neuronale și vasculare ale substanței gri și vaselor din jurul ventriculului III, apeductului și ventriculului IV, cu toate că deficitul tiaminic interesează encefalul în întregime. Explicarea leziunilor periapeductale este legată probabil de pierderea activității în segmentul protuberanțial a transetolazei, enzimă tiamino-depedentă.

Această prezentare trebuie completată și cu câteva observații referitoare la *intoxicațiile exogene*. Gama largă de sedative și psihotrope care au apărut în ultimii ani, alături de substanțele chimice utilizate în industrie și agricultură, sînt cauzele care duc la stări toxice de intensități variate și foarte frecvent la come irecuperabile. Cunoașterea substanțelor toxice și modul lor de acțiune asupra organismului, facilitează stabilirea diagnosticului și o atitudine terapeutică urgentă. Desigur acest cadru nu permite o descriere detaliată a tuturor aspectelor fiziopatologice. În principiu însă, subliniem observația că substanțele toxice exogene acționează frecvent asupra sistemului nervos central și periferic, determinînd modificări funcționale sau de structură deosebit de grave. Blocarea sinapselor, tulburările circulatorii, dezvoltarea edemului cerebral etc. sînt descrise frecvent. Acțiunea lor asupra sistemului reticulat activator ascendent, la nivel mezencefalo-diencefalic, cît și asupra scoarței cerebrale este urmată, de tulburări de conștiință și fenomene difuze cerebrale. Modul lor de acțiune este foarte diferit, fiind uneori și în funcție de doza utilizată. De exemplu, barbituricele, în doze moderate, blochează transmiterea sinaptică, în timp ce în doze mari diminuează metabolismul cerebral, interferîndu-se cu enzimele oxidative ale creierului.

În concluzie, comele sînt urmarea unor procese patologice locale intracerebrale, care acționează direct asupra structurilor sistemului nervos sau sînt determinate de un mare număr de afecțiuni care perturbă în mod deosebit metabolismul cerebral.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AITA, I. A., *Manifestări neurologice în bolile generale*, Ed. Medicală, București, 1968.
2. ARSENI, C., CONSTANTINESCU, AL. I., *Hipertensiunea intracraniană*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972.
3. ASGIAN, B., *Coma apoplectică*, Ed. Dacia, Cluj, 1974.
4. BACIU, I., *Fiziologie*, Ed. Did. și Ped., București, 1970.
6. BENHAMOU, J. P., LENNE, C. et FAUVERT, R., *L'encéphalopathie des cirrhoses*, „Sem. Hôp.”, (Paris), 1960, 36, 1707—1718.

6. BREMER, F. J., „Physiol“, (Paris), 1953, 45, 56.
7. CAMBIER, J. et MASSON, M., *La conscience et ses troubles*, „La Nouvelle Presse médicale“, 1972, 1, 15.
8. CAMPEANU, E., ȘERBAN, M., ABRUDAN, M., DUMITRU EUGENIA, *Neurologia*, Ed. Did. și Ped., București, 1974.
9. CASTAIGNE, P., BUGÉ, A., CAMBIER, J., ESCOUROLLE, R., BRUNET, P. et DEGOS, J. D., *Démence thalamique d'origine vasculaire par ramollissement bilatéral, limité au territoire du pédicule rétro-mamillaire*, „Rev. Neurol.“, 1966, 114, 116.
10. CASTAIGNE, P., ESCOUROLLE, R., *Etude topographique des lésions anatomiques dans les hypersomnies*, „Rev. Neurol.“ (Paris), 116, 1967, 6, 547 à 584.
11. CONTAMIN, F., SABOURAUD, O., *Eléments de neurologie*, Ed. Flammarion, Paris, 1968.
12. CINCA, I., MAREȘ, A., *Diagnostic neurologic*. Ed. Medicală, București, 1971.
13. DELEY, J., VERDEAUX, G., *Eléctroencéphalographie clinique*. Ed. Masson, Paris, 1966.
14. DEROUESNE, CH., *Séméiologie neurologique des comas*, „La revue du praticien“, XXIII, 23, 21, 1973.
15. DIMITRIU, C. C., BERONIADE, V., *Neurologie*, Ed. Medicală, București, 1963.
16. ESCOUROLLE, R. et POIRIER, J., *Neuropathologie*, Ed. Masson, Paris, 1971.
17. FODOR, O., *Tratat elementar de medicină internă*, Ed. Dacia, Cluj, 1973.
18. GERAUD, J., BES, A., RASCOL, A., DELPLA, M., MARC-VERGNES, J. P., ESCANDE, M., GERAUD, G., *Etude hémodynamique et métabolique des comas, notamment commas apoplectiques et comas dépassés*, „Rev. neurol.“, 1969, 121, 1, 74—88.
19. IACOB, T., *Urgențe în neuro-traumatologie*, D.S.J., Cluj, 1971.
20. KREINDLER, A., *Infarctul cerebral și hemoragia cerebrală*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1972.
21. LEVY—ALCOVER, M. A. et BABINET, P., *Etude des relations chronologique entre l'installation du tableau clinique de coma dépassé et la persistance d'une minime activité E.E.G.*, „Rev. neurol.“, 122, 6, 411—415.
22. MASSON, M., *Approche diagnostique et classification sommaire des encéphalopathies et comas métaboliques*, „R. P.“, 1977, 27, 19.
23. MCKHANN, G. H., ALBERS, R. W., SOKOLOFF, L., MICHELSON, O., TOWER, D. B., *Inhibition in the Nervous System and Gammaaminobutyric Acid*, (editor E. Roberts), Pergamon Press, New York, 1960, 117.
24. MEYER, J. S., GOTOH, F., „Intern. J. Neurol“, 1961, 2, 281.
25. MIRCEA, T., MICLE, T., MIRCEA, P., *Aspecte clinice și EEG în encefalopatia porto-cavă*, „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia“, 14, 41—49, 1969.
26. MORUZZI, G. MAGOUN, H. W., „Electroenceph. clin. Neurophysiol“, 1949, 1, 455.
27. PLUM, F., POSNER, J. B., *Diagnostic de la stupeur et des comas*, Traduit par Maurice Masson, Ed. Masson, Paris, 1973.

AFAZIA

Modul de organizare a funcțiilor limbajului la nivelul scoarței cerebrale deschide numeroase discuții. Limbajul este o funcție recentă, intelectualizată a sistemului nervos central, care permite comunicarea interumană. Al. Șofletea (1967) caracterizează limbajul ca „o funcție corticală complexă, utilizând senzații auditive (sau vizuale), enrame ale experiențelor anterioare, ordonarea lor într-un anumit sens, pentru componenta aferentă cît și pentru cea eferentă”.

În concepțiile actuale se admite existența în creier a unor „centri” ai limbajului, prin care înțelegem un ansamblu de aglomerări celulare diferențiate funcțional (Fig. 26). Bălăceanu și Nicolau au formulat, în anul 1964, o schemă neurocibernetică a limbajului cu un dispozitiv de decodare a mesajelor primite și un dispozitiv de incodare, care realizează selecționarea unităților verbale, integrarea lor gramaticală și emisiunea fonemelor. Între cele două dispozitive ar exista un selector decizional. I. Minciui (1979), schematizînd procesul limbajului, vorbește despre un

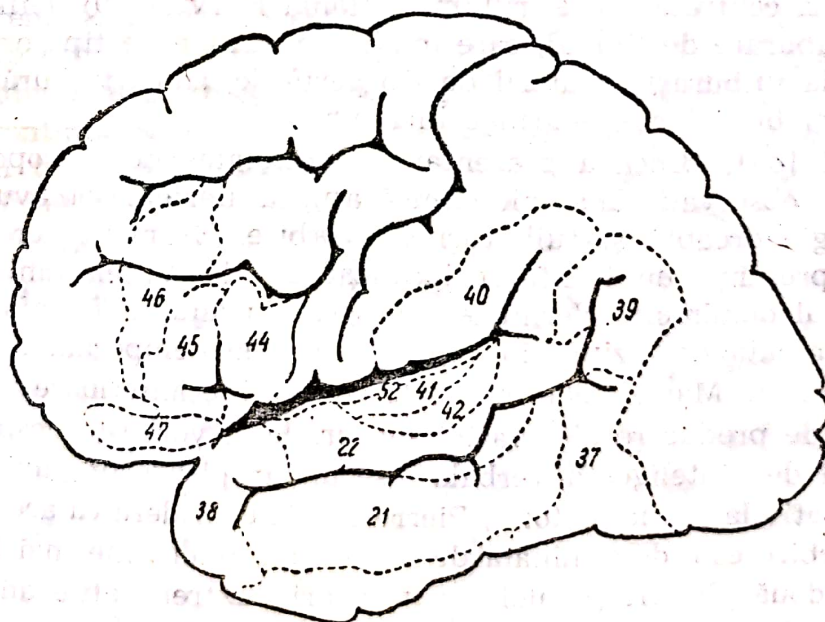


Fig. 26 Cîmpurile cerebrale ale zonei limbajului (după A. Kreindler și A. Fradis)

canal senzitiv-senzorial receptor, un complex intrapsihic și un canal expresiv efector. Cuvîntul este transmis prin căile acustice și „auzit” în ariile 41, 42, 52, însă decodarea și semnificația sa aparține ariei 22 iar codificarea intelectuală ariei 39. Complexul intrapsihic este un fenomen de gîndire care stă la baza limbajului interior. Canalul efector expresiv se bazează pe capacitatea preverbală și mobilizarea funcțională a cuvintelor, un rol central revenind ariei 44. Pe plan psihologic, A. Kreindler (1971) arată că limbajul implică inițial o *formulare simbolică* a gîndirii sau ceea ce se cunoaște sub denumirea de „limbaj interior”, după care urmează *formularea verbală* și numai în final se realizează *vorbirea propriu-zisă* prin enunțarea verbală sau scrisă.

Se știe că leziunile unor zone din emisferul stîng (la dreptaci) determină *afazia* care este o *tulburare de înțelegere și exprimare a limbajului*. Termenul de afazie a fost introdus de Trousseau, însă nu reflectă realitatea, deoarece tulburările de vorbire nu sînt afectate în totalitate. Ion Voinescu și Natalia Gheorghită (1978) reunesc sub numele de afazie „tulburările de limbaj survenite în urma unor leziuni cerebrale ale centrului limbajului”. Aceiași autori elimină din cadrul afaziei tulburările de ordin psihic (nevroze, psihoze) sau organic: surdomutitatea, dizartriile, malformațiile aparatului fonator, leziunile analizatorului vizual, deficite motorii, apraxii buco-linguale sau ale mîinii drepte etc. A. Kreindler arată că, după Bay (1962), afazia reprezintă numai tulburările de decodare și încodare ale informației. Tot A. Kreindler îl citează și pe Osgood și Miron (1963) care consideră afazia „o tulburare a recepției, a mimării și/sau a expresiei conținutului simbolic, produsă de o leziune organică a unei structuri centrale a creierului”. Ștefania Kory (1979) definește afazia ca o „tulburare de limbaj, care implică o leziune de tip cortical, fără ca să includă tulburări fonatorii de tip periferic, adică tulburări în segmentul motor buco-faringo-laringo-lingual”.

În anul 1861, Broca a prezentat, la Societatea de antropologie din Paris, prima observație anatomo-clinică asupra afaziei. Bolnavul suferise de hemiplegie dreaptă și tulburări de vorbire. Examenul creierului a evidențiat prezența unui infarct localizat la nivelul circumvoluției F_3 din emisferul dominant. Wernicke a descris, în anul 1874, afazia senzorială determinată de leziuni în regiunea parieto-temporală a emisferului major. Pierre Marie (1906) combate concepțiile anterioare asupra mecanismelor de producere ale afaziei senzoriale și vorbește despre un defect special de „inteligență verbală”, secundar pierderii „limbajului interior”. Relativ la afazia motorie, Pierre Marie consideră că această tulburare de vorbire este determinată de leziuni ale unei zone mai largi, delimitată de două planuri paralele ce trec prin extremitățile anterioare și posterioare ale nucleului lenticular (patrulaterul lui Pierre Marie). O. Sager a observat, în tulburările vasculo-talamice, elemente de afazie senzo-

rială tranzitorie, pe care le-a interpretat ca fiind expresia unor fenomene de diasckizis.

G. Marinescu și A. Kreindler au demonstrat la afazici, cu ajutorul reflexelor condiționate, tulburări dinamice ale proceselor de excitație și inhibiție sub formă de dificultăți ale concentrării excitației, diferențierii lor; precum și deficite ale proceselor inhibitorii.

De-a lungul anilor au fost publicate numeroase studii anatomo-clinice și interpretări, privind mecanismele de producere ale afaziei. Generalizînd aceste observații, se poate afirma că afazia apare în leziunile emisferului dominant. La dreptaci există o dominanță emisferică stîngă, iar la stîngaci o dominanță emisferică dreaptă. Este acceptată o specializare a unor grupări celulare ale scoarței cerebrale, a căror afectare generează manifestări ce se încadrează în sindromul afazic. Este vorba de zona lui Wernicke și zona lui Broca. Zona lui Wernicke cuprinde extremitatea posterioară a primelor două circumvoluții temporale și plica curbă. Zona lui Broca este formată din partea posterioară a piciorului circumvoluției frontale III, operculul frontal și cortexul învecinat. Între cele două zone nu există limite nete. Ele sînt unite prin numeroase formațiuni, dintre care amintim fasciculul longitudinal superior, fibrele de asociație scurte, fibrele infracorticale și fibrele tangențiale. Cele două zone sînt bogat conectate și cu capetele corticale ale analizatorilor senzitivo-senzoriali. Leziunile posterioare ale emisferului dominant se însoțesc de tulburări de vorbire predominant receptivă, în timp ce leziunile anterioare generează tulburări de ordin expresiv. Ion Voinescu și Natalia Gheorghită, reflectînd asupra zonelor limbajului, precizează: „Personal sîntem de părere că ele constituie numai zone obligatorii de trecere, comparabile cu podurile peste un fluviu, a căror distrugere împiedică circulația, deci recepția sau expresia verbală sau scrisă. Limbajul interior continuă să funcționeze și după lezarea lor, fiind mai mult sau mai puțin tulburat, în funcție de întinderea leziunii“. Ca atare, afazia este explicată prin leziuni care afectează centrul limbajului. În funcție de intensitatea leziunilor cerebrale, simptomele clinice îmbracă forme deosebit de variate atît de la un bolnav la altul, cit și în cursul evoluției la același caz. Tulburările afazice pot să vizeze fonemele, cuvintele sau propozițiile, atît în funcțiile receptivă ale vorbirii, cititului și scrisului cît și în cele expresive.

Afazia se întîlnește mai frecvent în accidente vasculare cerebrale însă ea poate fi prezentă în oricare alt proces lezional al emisferului dominant, ca tumori, traumatisme și foarte rar în procesele inflamatorii etc.

În clinică se descriu trei forme ale afaziei.

Afazia Wernicke sau afazia senzorială, de decodare, care cuprinde: surditatea verbală, cecitatea verbală sau alexia, tulburări intelectuale.

Surditatea verbală constă în lipsa de înțelegere a cuvintelor vorbite. După Munck și Foix „bolnavul aude dar nu înțelege”. De fapt este vorba de tulburarea proceselor de analiză și sinteză superioară a analizatorului verbo-acustic. Bolnavii aud însă nu înțeleg semnificația cuvintelor, la fel cu persoanele care ascultă o limbă străină necunoscută. Această formă de manifestare a afaziei se datorește leziunilor din ariile 21, 22, 41 și 42 ale lui Brodmann. Tulburările de surditate verbală variază ca intensitate. Există forme grave în care bolnavii nu înțeleg cele mai simple indicații ale examinatorului ca: „îchideți ochii”, „deschideți gura” etc. Alteori, în formele mai ușoare, bolnavii execută ordinele simple însă nu le înțeleg pe cele complicate, ca: „puneți degetul arătător de la mîna stîngă pe urechea dreaptă”. Uneori se recurge la proba lui Pierre Marie: bolnavul este solicitat să execute trei ordine diferite cu trei hîrtii de mărimi diferite. Bolnavii cu surditate verbală sînt logoreici. Deoarece nu înțeleg semnificația cuvintelor proprii ei fac numeroase greșeli de exprimare:

Parafazia constă în înlocuirea sau inversarea fonemelor, silabelor („legeral” în loc de general) sau cuvintelor („sat” în loc de pat).

Jargonafazia este caracterizată prin „construirea” unor cuvinte existente în lexic (exemplu: „greb” sau „pran”), care nu au nici un corespondent lingvistic.

La afazicii senzoriali se mai constată:

Ecolalia, adică repetarea întrebării examinatorului.

Perseverarea sau *intoxicația* prin act constă în repetarea stereotipă a primului ordin, de exemplu, „îchideți ochii”. La ordinele următoare (exemplu „deschideți gura”) bolnavul va continua să închidă ochii.

Cecitatea verbală sau alexia. Este vorba despre lipsa de înțelegere a semnificației cuvintelor scrise. Bolnavii nu pot citi. Tulburarea vizează analizatorul verbo-acustic și se datorează leziunii centrului „imaginilor vizuale” ale vorbirii (ariile 40 și 39). Clinic, alexia îmbracă aspecte variate ca intensitate. În formele grave, nu sînt recunoscute literele (alexie literală), în cele mijlocii, silabele (alexie silabică), iar în formele mai ușoare, bolnavul nu recunoaște cuvintele (alexie verbală).

Tulburări intelectuale. Imposibilitatea de informație, determinată de surditate și cecitatea verbală generează mari deficiențe de ordin cultural și științific. Bolnavii nu cunosc unele date din specialitatea lor, au lacune elementare de istorie, geografie, calcul și un deficit global intelectual. Un rol deosebit în producerea tulburărilor intelectuale revine ariei 39 a lui Brodmann, care este o zonă de asociere integrată parieto-temporo-occipitală. Leziunile acestei arii corticale pun bolnavii în situația de a nu găsi cuvinte după criterii stabilite (de exemplu enumerarea cuvintelor cu aceeași literă inițială) sau prezintă elemente care trădează o dificultate ideativă.

Afazia amnestică este o formă particulară a afaziei senzoriale, caracterizată prin tulburări ale evocării engramelor verbale pentru obiecte sau persoane. Bolnavul lasă impresia unei amnezii, deoarece nu poate denumi un obiect. Uneori bolnavul perifrazează pentru a indica utilitatea obiectului. Afazia amnestică se datorează leziunilor de la nivelul ariei 37 a lui Brodmann.

Afazia Broca sau afazia motorie, de încodare, cuprinde afemia și agrafia.

Afemia este o tulburare care constă în imposibilitatea de exprimare verbală. Bolnavii, deși înțeleg ceea ce li se spune, nu pot evoca „formula kinetică” necesară acțiunii mușchilor care participă la exprimarea verbală. Această tulburare este determinată de leziuni ale centrului „imaginilor” vorbirii din aria 44 a lui Brodmann. În formele grave ale afemiei, bolnavii pronunță numai câteva silabe (ex. ta-ta-ta sau ti-ti-ti). În cazurile mai ușoare, vorbirea este mai conservată însă la un examen minuțios se constată unele tulburări caracteristice. De exemplu, bolnavii au tendința de exprimare telegrafică și fixare a verbelor la infinitiv, ceea ce generează numeroase greșeli privind construcția gramaticală a frazelor, tulburare cunoscută sub numele de *agramatism*. Și la acești bolnavi se întâlnește *parafazia*, *jargonafazia*, *perseverarea* sau *intoxicația prin cuvânt*. Numărarea anterogradă, expunerea lunilor anului sau a zilelor săptămânii și alte exprimări automatizate pot fi conservate. În schimb, numărarea retrogradă sau expunerea inversă a lunilor anului sau zilelor săptămânii este deficitară sau imposibilă. Dacă procesul lezional interesează pe lângă aria 44 și aria 45 apare *amuzia* sau imposibilitatea de a cânta.

Agrafia constă în pierderea posibilității de exprimare scrisă, ca urmare a unor procese lezionale ale centrului „imaginilor” grafice ale vorbirii, din aria 46. În cursul examinării, se utilizează scrisul spontan, dictat și copiat. Fiind vorba de bolnavi cu afazie și hemiplegie dreaptă se apelează uneori la litere confecționate din carton.

Afazia mixtă, importantă prin frecvența sa, cuprinde elemente ale afaziei senzoriale și motorii, în proporții variabile. Uneori predomină simptomele afaziei senzoriale, alteori cele ale afaziei motorii. Substratul anatomic al afaziei motorii cuprinde atât zona receptivă-senzorială, cât și zona expresivă-motorie sau conexiunile dintre acestea.

La fiecare bolnav cu tulburări afazice se impune un examen medical cu scopul de a stabili atât afecțiunea de bază cât și sindroamele asociate. La toți bolnavii se face și un examen psihologic complet. După obținerea tuturor datelor medico-psihologice posibile se va trece la examenul propriu-zis al tulburărilor de vorbire. Acesta va stabili, în funcție de metoda aleasă de psiho-logoped, existența tulburărilor, gradul acestora sau numai elementele nealterate ale limbajului. Tratamentul bolnavilor cu afazie impune colaborarea dintre neurologi și psiho-logopezi, singurii com-

petenți în stabilirea unui diagnostic corect și evaluarea posibilităților de recuperare. Utilizând metode psihoterapeutice sau tehnici psihologopedice I. Voinescu, Natalia Gheorghită, A. Fradis ș.a. au obținut rezultate meritorii în recuperarea afazicilor, oferind totodată prin excelentele sinteze publicate (vezi bibliografia) un îndreptar teoretic și practic, util celor interesați.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. ALOJONANINE, Th., LHERMITTE, F., *Le troubles des activités expressives du langage*, „Rev. neurol.“, 1960, 102, 604—627.
2. ARSENI, C. și colab., *Procese expansive intracraniene*, vol. I., Editura Academiei, București, 1973.
3. ARSENI, C. și colab., *Procese expansive intracraniene*, vol. II., Ed. Academiei, București, 1974.
4. ARSENI, C., CONSTANTINESCU, Al. L., MARETSIS, M., *Semiologie neuro-chirurgicală*, Ed. did. și ped., București,
5. ASGIAN, B., *Coma apopleptică*, Ed. Dacia, Cluj, 1974.
6. ASSAL, G., *Le syndrome frontal. Rappel de la symptomatologie et de récentes données neuro-psycho-physiologiques*, „Medecine et Hygiène“, 975, 1971.
7. BACIU, I., *Cum funcționează creierul*, Ed. Dacia, Cluj, 1974.
8. BOTEZ, M. I., *Afazia și sindroamele corelate în procesele expansive intracraniene*, Editura Academiei, București, 1962.
9. BROWN, J. W., *Aphasia, apraxia and agnosia*, Ch. Thomas, Springfield, 1972.
10. CASTAIGNE, F., LAPLANE, D. et DEGOS, J. D., *Trois cas de négligence motrice par lésion rétro-rolandique*, „Revue Neurologique“, 1970, 122, 4, 233—242.
11. CASTAIGNE, P., LAPLANE, D., DEGOS, J. D., *Trois cas de négligence motrice par lésion frontale pré rolandique*, „Revue Neurologique“, 1972, 126, 1, 5—15.
12. DELAY, J., VERDEAUX, G., *Electroencéphalographie clinique*, Ed. Masson et Cie, Paris, 1966.
13. GHEORGHITA, NATALIA., FRADIS, A., *Metodologia recuperării lexiei și grafiei la afazici*, Acad. de științe medicale, I. P. „Buletinul oficial“, București, 1978.
14. KREINDLER, A., FRADIS, A., *Performances în aphasia*, Gauthier Villars, Paris, 1968.
15. KREINDLER, A., *Structura și funcțiile sistemului nervos central*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1976.
16. MAREȘ, A., NISIPEANU, P., VILCIU, S., CÂMPEANU, A., *Neurologie pediatrică*, Ed. did. și ped., București, 1967.
17. MINCIU, E., *Patologia cerebrală*, Lit. I.M.F., 1979.
18. PAVEL, D., *Neurologie pediatrică*, Lit., I.M.F., Cluj-Napoca, 1979.

19. POPOVICIU, L., *Somnul normal și patologic*, Ed. Medicală, București, 1972.
20. SAGER, O., CINCA, I., CIOCOIU, V. FL., MARETSIS, A., *Lobul temporal*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1970.
21. SCHWARTZ, B., ROȘIANU, C., *Desenul la o bolnavă afazică*, „Neurologia, Psihiatria, Neurochirurgia”, 1, 1966, 21.
22. TISSOT, R., *Physiologie du langage*, în, Kayser, Ch., *Physiologie*, Ed. Flammarion, Paris, 1976.
23. TÖNNIS, N., *Diagnostik der intrakraniellen Geschwülste*, în, *Handbuch der Neurochirurgie*, Springer Verlag., 1962.
24. VOICULESCU, V. și STOICA, E., *Stările comatoase*, Ed. Medicală, București, 1967.
25. VOINESCU, I., GHEORGHÎȚĂ, NATALIA, *Metodologia recuperării vorbirii la afazici*, Acad. de științe Medicale, I. P. „Buletinul oficial”, București, 1978.

APRAXIA

Unul din aspectele particulare ale comportamentului general uman este cel motor. La rîndul său comportamentul motor include între formele sale și *praxia*, prin care se înțelege executarea corectă a gesturilor, într-o succesiune și formă adecvată unui scop. După A. Kreindler „eupraxia este o funcție complexă în care intervin concomitent teritorii corticale întinse (optice, tactile, acustice și chinestezice), cu engramele lor de inervație. Regiunea de care depinde eupraxia este deci o regiune corticală coordonatoare și integratoare a tuturor acestor aparate diferențiate, care intervin în îndeplinirea unor acțiuni finalizate. Eupraxia presupune prelucrarea unui grup însemnat de informații senzitivo-senzoriale concomitente, destocarea unor engrame inervatorii, coordonarea și integrarea acestora etc.“.

Apraxia este incapacitatea de a executa corect gesturile, deși bolnavul nu prezintă tulburări motorii elementare. După Liepmann, mișcarea voluntară este precedată de un plan general sau o „schiță ideatorie“ care se elaborează în aria 40 a lui Brodmann, din lobul parietal stîng (Fig. 27). „Schița ideatorie se transmite la aria 6 din lobul frontal stîng unde se află „centrul ideo-motor“ în care se formează „engramele kinetice“. Ultimele sînt proiectate bilateral pe scoarța circumvoluțiilor frontale ascendente, cu rol în producerea mișcării.

Schema clasică a lui Liepmann, rezumată mai sus, are un caracter pur psihologic, ea fiind citată numai pentru înțelegerea unor termeni deveniți clasici în fiziopatologia și clinica afaziei.

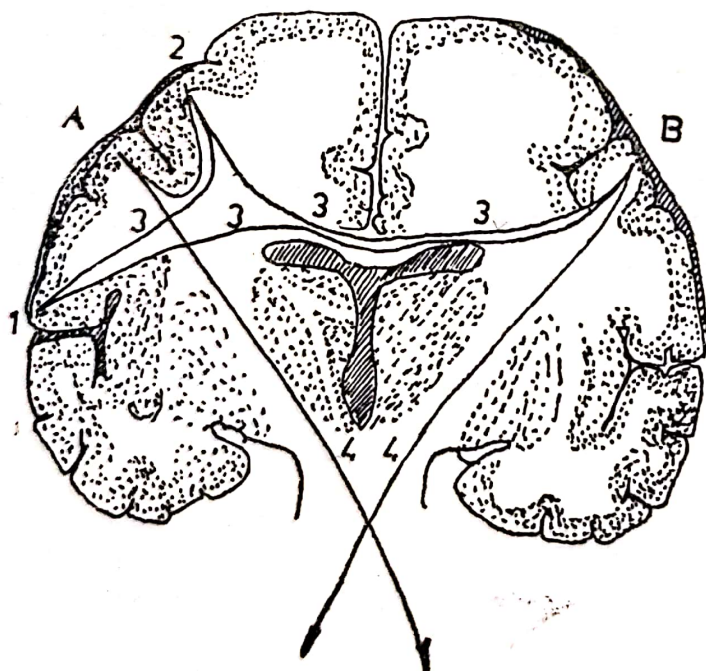


Fig. 27 Schema apraxiei — modificare prin simplificare după Liepmann (din I. Cincă și A. Mares).

1 — Centrul parietal stîng al eupraxiei (aria 40); 2 — Centrul ideomotor (prerolandic); 3 — Căile de asociație dintre centrul praxiei și care îl leagă de zonele motorii rolandice; 4 — Căile piramidale; A — Centrul motor rolandic stîng; B — Centrul motor rolandic drept.

Sistematizarea lui Charles Foix permite o clasificare a praxiilor, fără a se putea afirma că au fost luate în atenție toate formele de manifestare ale acestora.

Apraxia ideatorie, frecvent bilaterală, este urmarea unei leziuni la nivelul girusului supramarginal (aria 40). În principiu, bolnavul nu poate executa la cererea examinatorului mișcări *tranzitive* care implică manipularea unor obiecte uzuale, ca de exemplu aprinderea unui chibrit, folosirea telefonului, îmbrăcarea etc. Bolnavul poate însă executa aceste mișcări prin imitare. *Apraxia ideatorie* este considerată ca o agnozie de utilizare a obiectelor.

Apraxia motorie este, de obicei, unilaterală, fiind urmarea unei leziuni la nivelul scoarței cerebrale motorii. *Apraxia motorie* are la bază o tulburare a formulei kinetice pentru mișcările intenționale, care vizează atât mișcările spontane cât și cele imitate. Tulburările sînt limitate, interesînd uneori numai fața și membrul superior.

Apraxia ideo-motorie se datorește leziunii căilor dintre zonele ideatorii și motorii ale eupraxiei. Această formă de apraxie este uni sau bilaterală, vizînd atât actele simple cât și pe cele complicate. Bolnavii pot să îndeplinească spontan sau automat unele acte însă acestea nu pot fi executate la ordin. Sînt alterate mai ales *mișcările intranzitive*, care nu implică manipularea unor obiecte. Cităm, de exemplu, scoaterea limbii, surîsul, gestul de a prinde o muscă, salutul militar etc.

Publicațiile de specialitate subliniază și alte numeroase manifestări atribuite perturbării funcțiilor praxice, care depășesc limitele sintezei noastre.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. AJURIAGUERRA, J., HÉCAEN, H., ANGELERGUES, R., *Les apraxies. Variété cliniques*, „Rev. neurol.”, 1960, 102, 28—56.
2. ARSENI, C., BOTEZ, M., *Considérations physiopathologie sur l'apraxie faciale*, „Rev. neurol.”, 1960, 102, 664—667.
3. BROWN, J. W., *Aphasia, apraxia and agnosia*, Ch. Thomas, Springfield, 1972.
4. HÉCAEN, H., *Les apraxies*, „Rev. neurol.”, 1960, 102, 541—550.
5. KREINDLER, A., *Agnozii și apraxii*, Ed. Acad. R.S.R., București, 1977.
6. RIEU, M., POENARU, S., *Cahiers de physiologie*, D.C.E.M.I., Faculté de Medecine Cochin- Port Royal, 1977.
7. ZANGWILL, O. L., *L'apraxie ideative*, „Rev. neurol.”, 1960, 102, 57—65.

SUMARUL PROBLEMELOR TRATATE IN VOLUMUL I

Examenul neurologic (E. Câmpeanu)
Sindroame neurologice (E. Câmpeanu)
Nervii cranieni (E. Câmpeanu)
Sistemul nervos vegetativ (M. Șerban)
Lichidul cefalorahidian (E. Câmpeanu)
Noțiuni de neuroradiologie (A. Lakatos)
Electroencefalografia (D. Argintaru)
Electrodiagnostic (V. Maresș)
Diagnosticul radioizotopic (E. Câmpeanu)

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: CONSTANTIN RUSU

Apărut: 1980. Bun de tipar: 02.07.1980. Comanda nr.: 1973.
Coli de tipar: 17,50. Hîrtia: velină 67 g/m². Format: 70×100/16.

Tiparul executat sub comanda nr. 193/1980
la Intreprinderea Poligrafică Cluj, Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146
Republica Socialistă România

